

Synthèse régiosélective par voie organométallique de nouveaux aryl-1 triazolyl-2 éthanols-1 à substituants α -insaturés, composés fongicides potentiels

J.F. Chollet, B. Mauze et L. Miginiac *

Laboratoire de Synthèse Organique, URA 81 CNRS, Université de Poitiers, 40 Avenue du Recteur Pineau, 86022 Poitiers (France)

(Reçu le 21 décembre 1988)

Abstract

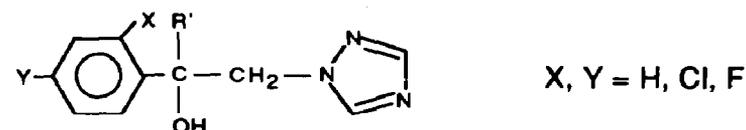
Organozinc and organoaluminum compounds derived from propargylic or allylic bromides react regioselectively with β -ketotriazoles to give the novel 1-aryl-2-triazolyl-1 ethanols which are potential fungicides.

Résumé

Les zinciques et aluminiques dérivant de bromures propargyliques ou de bromures allyliques, simples ou substitués, réagissent de manière régiosélective avec des β -cétotriazoles aromatiques pour conduire, avec de bons rendements, à de nouveaux aryl-1 triazolyl-2 éthanols-1, composés fongicides potentiels.

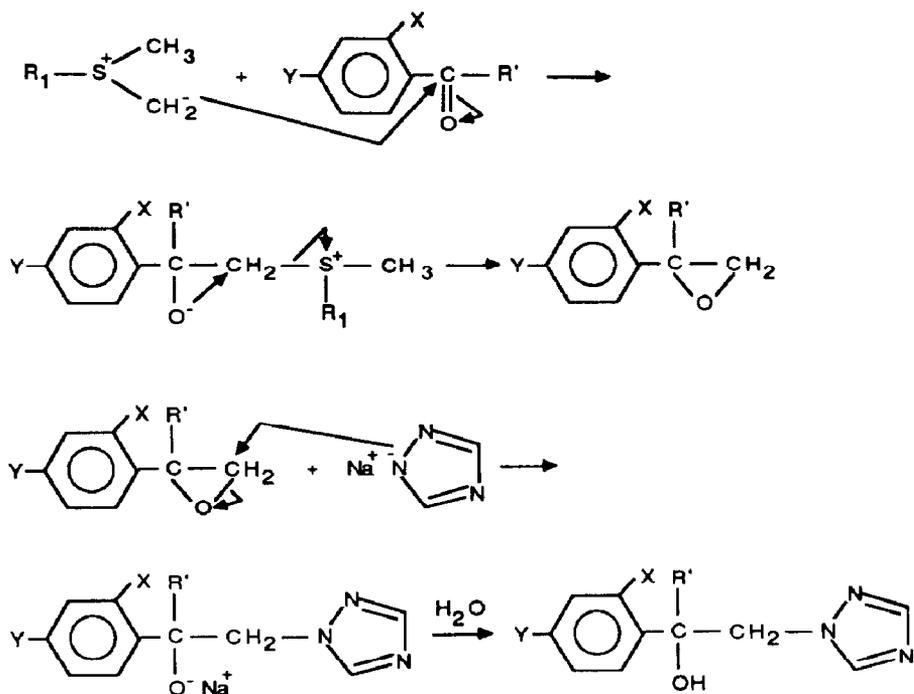
Introduction

Le grand intérêt des aryl-1 triazolyl-2 éthanols-1 comme produits fongicides a été maintes fois souligné (1-3):

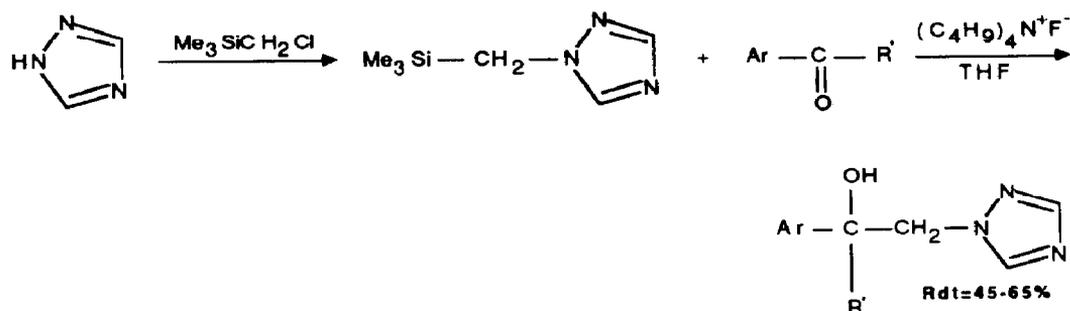


En effet, ce modèle correspond à une bonne activité fongicide et à une systémie notable: plusieurs séries de produits possédant ce type structural, avec le plus souvent $R' =$ alkyle saturé, ont été élaborées et font l'objet de brevets. Les principales méthodes de synthèse utilisées sont les suivantes:

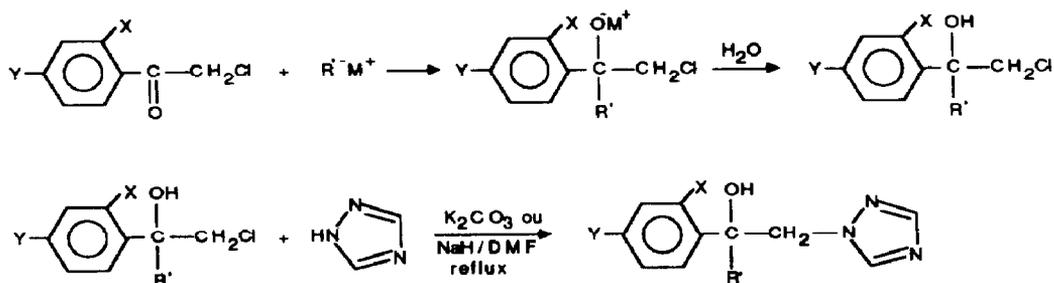
(1) Transformation d'une cétone en oxiranne, puis ouverture du pont époxydique par le triazole-1,2,4 *N*-métallé [4-6].



(2) Action sur une cétone de l'organosilane correspondant au *N*-méthyltriazole [7].



(3) Action sélective d'un organométallique ($M = Li, Mg$) sur une cétone aromatique α -chlorée (ou α -bromée), puis fixation du groupe triazole-1,2,4 [8-11].

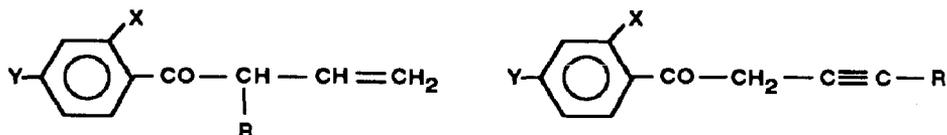


Mais dans les séries étudiées, le cas où R' est un groupe de type propargylique ou allylique a été rarement envisagé [4,9] et à notre connaissance, celui pour lequel R' est un groupe de type allényle n'a pas été étudié.

L'intérêt potentiel résultant de la présence d'une insaturation au niveau du groupe R' nous a incités à développer la synthèse de nouveaux triazolyl-2 éthanols-1: en effet, le remplacement dans une molécule ayant une activité biologique d'un groupe saturé par un groupe insaturé peut augmenter l'activité, diminuer la toxicité et faciliter la pénétration [15]; de plus, un groupe insaturé permet des fonctionnalisations ultérieures (voir par exemple la réf. 17).

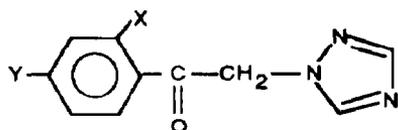
Cependant, pour atteindre ce but, il nous a paru nécessaire de trouver une autre méthode, car celles citées ci-dessus sont difficilement applicables:

les deux premières nécessiteraient la préparation à l'état pur, ce qui est très difficile, de cétones aromatiques β -insaturées telles que:

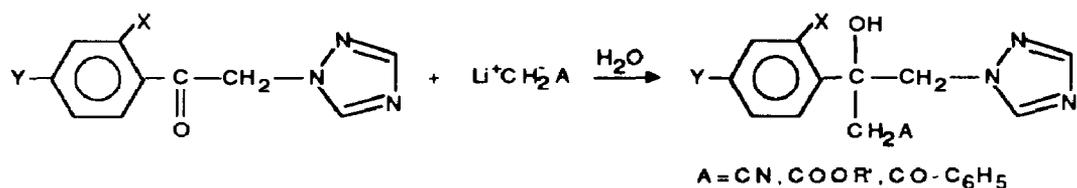


quant à la troisième, elle impliquerait l'action d'un organométallique allylique (ou propargylique), composé très réactif, uniquement sur le groupe carbonyle de la cétone α -halogénée, suivie de l'action du triazole N-métallé; or cette dernière réaction a lieu dans des conditions expérimentales assez dures qui, par conséquent, sont susceptibles de provoquer l'isomérisation partielle d'un groupe insaturé.

Nous avons alors envisagé d'utiliser l'action d'organométalliques α -insaturés (zinciques et aluminiques) sur les β -cétotriazoles de type:



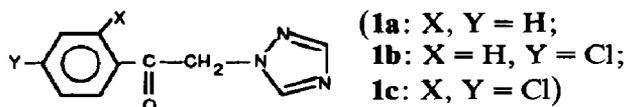
A noter que ces substrats qui correspondent au type structural α -aminocétone, donnent la réaction d'addition attendue avec des carbanions bien stabilisés par un groupe électron-attracteur [12-14]:



mais sont très facilement énolesés par les magnésiens saturés ou acétyléniques [16,18].

Déroulement de l'étude

Nos essais ont été réalisés à partir des trois cétones:



Ces cétones ont été préparées avec de bons rendements, soit par action du triazole sur la cétone α -bromée (**1a**, **1b**) selon la réf. 19, soit par hydrolyse en milieu acide du dioxolanne correspondant (**1c**) selon la réf. 20. Ce sont des composés cristallisés, insolubles dans le pentane, peu solubles dans le THF et assez solubles dans le dichlorométhane.

Nous avons étudié l'action sur ces trois dérivés de plusieurs organométalliques dérivant d'halogénures propargyliques et d'halogénures allyliques diversement substitués.

Résultats

(1) Action d'organométalliques issus de bromures propargyliques $RC\equiv CCH_2Br$

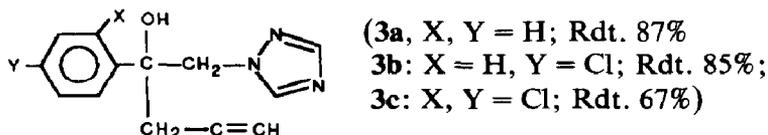
Les organométalliques (M = Mg, Zn, Al) issus de bromures propargyliques agissent sur les dérivés carbonylés pour conduire, selon la structure de l'halogénure de départ, soit uniquement à l'alcool à structure acétylénique, soit à un mélange d'alcools allénique et acétylénique [21,22]; dans ce dernier cas, les proportions des deux alcools dans le mélange varient selon la nature de R et celle de M, et leur séparation est généralement très difficile.

Cependant, il a été récemment remarqué que lorsque R est un groupe très encombrant tel $SiMe_3$, l'action de l'organozincique sur une cétone aliphatique saturée conduit principalement à l'alcool acétylénique, tandis qu'avec l'aluminique il se forme préférentiellement l'alcool allénique [23].

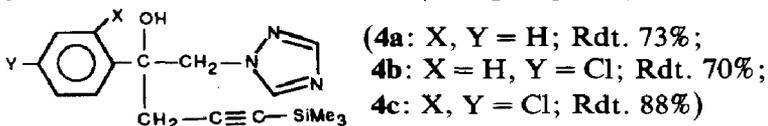
Nous avons donc étudié l'action sur **1a**, **1b**, **1c** des organométalliques suivants: $CH_2=C=CHMgBr$; $CH_2=C=CHAl_{2/3}Br$ (**2a**); $Me_3SiC\equiv CCH_2ZnBr$ (**2b**); $Me_3SiC\equiv CCH_2Al_{2/3}Br$ (**2c**).

Nous avons constaté les faits suivants: (a) Le magnésien issu du bromure de propargyle ne réagit pratiquement pas avec **1a** en opérant au sein de l'éther, mais une réaction a lieu en opérant au sein d'un mélange éther/ CH_2Cl_2 , dans des conditions expérimentales usuelles; cependant, le produit huileux rouge formé ne cristallise pas et s'est révélé très difficile à purifier (présence de produits secondaires).

En revanche, l'aluminique correspondant **2a** réagit facilement au sein d'un mélange éther/ CH_2Cl_2 pour conduire avec de bons rendements à l'alcool pur, qui cristallise spontanément. Nous avons ainsi préparé, grâce à l'aluminique, les produits **3a**, **3b** et **3c**:

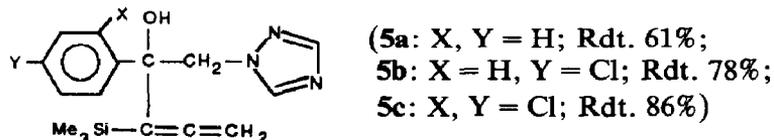


(b) Les essais effectués avec le zincique dérivant du bromo-3 triméthylsilyl-1 propyne-1, en opérant au sein d'un mélange THF/ CH_2Cl_2 , nous ont effectivement permis d'obtenir les alcools acétyléniques purs (**4**), avec de très bons rendements:



(c) Conformément aux observations rapportées dans la réf. 23, l'aluminique préparé au sein de l'éther à partir du même bromure réagit sur les cétones **1a**, **1b**, **1c**, en milieu éther/ CH_2Cl_2 pour conduire uniquement aux alcools alléniques attendus.

Nous avons ainsi obtenu:

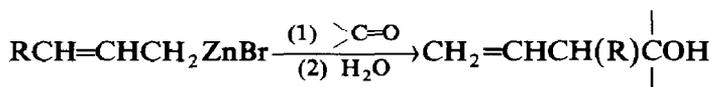


Rappelons qu'à notre connaissance, aucun dérivé du triazole-1,2,4 à substituant allénique n'a été préparé et étudié dans cette série.

(d) Enfin, dans les expériences réalisées ici, nous n'avons jamais observé l'intervention d'une réaction d'énolisation concurrente de la réaction d'addition.

(2) Action d'organométalliques issus de bromures allyliques

Les zinciques allyliques sont des réactifs de choix pour obtenir de manière univoque des alcools β -éthyléniques à partir de dérivés carbonylés variés, la réaction ayant lieu avec transposition allylique totale au niveau de l'organométallique [24,41]:

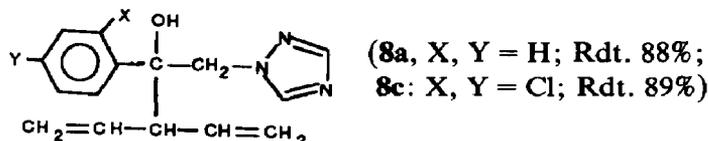
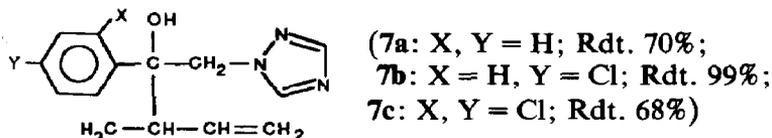
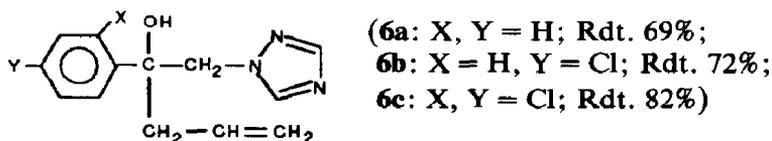


En conséquence, nous avons envisagé la réaction avec **1a**, **1b** et **1c** des zinciques suivants: $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{ZnBr}$ (**2d**), $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{ZnBr}$ (**2e**), $\text{CH}_2=\text{CHCH}=\text{CHCH}_2\text{ZnBr}$ (**2f**), $\text{Me}_3\text{SiCH}^E=\text{CHCH}_2\text{ZnBr}$ (**2g**), et de l'aluminique $\text{Me}_3\text{SiCH}^E-\text{CHCH}_2\text{Al}_{2/3}\text{Br}$ (**2h**).

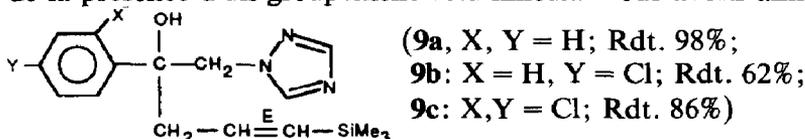
Nous avons constaté les faits suivants:

(a) les zinciques d'allyle, de crotyle et de pentadiényle réagissent facilement en milieu THF/ CH_2Cl_2 sur les trois cétones et conduisent, lorsque la structure est allylique substituée, au seul produit résultant d'une transposition allylique totale au niveau du zincique.

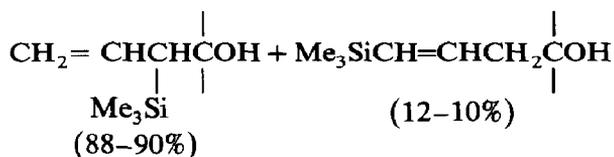
Nous avons ainsi préparé:



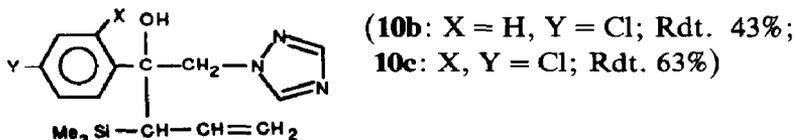
(b) L'organozincique à groupe triméthylsilyle réagit avec **1a**, **1b** et **1c**, mais conduit uniquement à l'alcool résultant d'une réaction sans transposition allylique par suite de la présence d'un groupement volumineux. Nous avons ainsi préparé:



(c) Afin d'obtenir la structure résultant d'une transposition allylique, nous avons remplacé le zinc par l'aluminium. Nous avons effectivement constaté que l'aluminique conduit de manière prépondérante à l'alcool à structure ramifiée:



Nous avons ainsi préparé et obtenu purs par cristallisation les alcools ci-dessous:

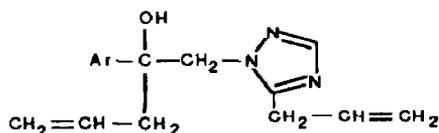


(d) Enfin, dans les expériences réalisées ici, nous n'avons jamais observé l'intervention d'une réaction d'énolisation concurrente de la réaction d'addition.

(e) Remarques. Dans cette série, nous avons également tenté d'obtenir les alcools à substituant allylique γ -chloré $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCl}$.

En effet, il a été montré que le lithien $\text{ClCH}=\text{CHCH}_2\text{Li}$, préparé à -80°C au sein du THF (réactif stable jusqu'à -60°C) réagit facilement à basse température avec les dérivés carbonylés [25]. Malheureusement les dérivés aromatiques **1a**, **1b** et **1c** ne sont sans doute pas assez réactifs, en milieu THF seul ou en milieu THF/ CH_2Cl_2 , pour donner à basse température une réaction avec ce lithien et nous n'avons pas obtenu les alcools attendus.

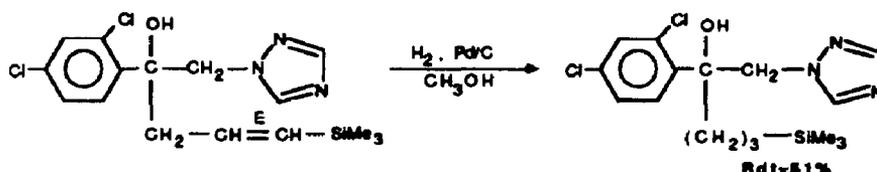
Lors de l'action du bromure d'allylzinc sur **1a**, **1b** ou **1c**, en opérant dans les conditions usuelles employées jusqu'ici avec les autres organométalliques (0.3 mol zincique/0.1 mol cétone, contact des réactifs 15 h à 20°C), nous avons constaté la formation d'une petite quantité d'un produit qui résulte vraisemblablement de la fixation sur l'alcool attendu d'un deuxième groupe allyle au niveau du cycle triazolique, puis réaromatisation de celui-ci:



Une telle réaction entre un organométallique et un triazole-1,2,4 n'avait pas été signalée jusqu'ici [26,27].

Cependant, ce produit secondaire n'apparaît plus lorsqu'on diminue à 3 h le temps de contact des réactifs.

Enfin, nous avons montré sur **9c** que les alcools éthyléniques permettent d'atteindre les alcools saturés correspondants, difficiles à obtenir purs par voie magnésienne par suite de la concurrence de la réaction d'énolisation [16]:



Nous disposons donc d'un procédé efficace pour obtenir certains alcools à groupe saturé fonctionnel, bien qu'une telle synthèse nécessite une suite réactionnelle assez longue.

Conclusion

Nous avons ainsi mis au point la préparation, par voie organométallique à partir de β -cétotriazoles aromatiques, de séries cohérentes de composés fongicides potentiels, dont la plupart sont des produits nouveaux.

Ces résultats ont été acquis grâce à l'emploi d'aluminiques et de zinciques issus de bromures propargyliques ou allyliques, simples ou substitués: ces aluminiques et zinciques se sont révélés des réactifs de choix, puisqu'ils agissent facilement sur la fonction carbonyle, en donnant naissance à un seul dérivé, et qu'ils n'énolisent pratiquement pas l' α -aminocétone; une réaction secondaire possible entre un zincique allylique et une liaison C=N du cycle triazolique a été mise en évidence, mais elle n'est plus à craindre en opérant avec un temps de réaction plus court.

Lorsque la chaîne propargylique ou allylique est substituée par un groupe triméthylsilyle, les aluminiques et zinciques se sont montrés très sélectifs: l'aluminique conduit de façon prépondérante au produit résultant d'une transposition au niveau de l'organométallique, tandis que le zincique fournit uniquement le produit sans transposition.

Enfin, les résultats des tests biologiques d'activité pesticide et de systémie effectués sur ces nouveaux dérivés sont intéressants et feront l'objet d'une publication ultérieure (Pesticide Science).

Partie expérimentale

Solvants

L'éther et le tétrahydrofurane sont conservés sur fils de sodium et le dichlorométhane sous azote.

Méthodes d'analyse

(1) *Résonance magnétique nucléaire.* Les spectres protoniques ont été enregistrés sur un spectromètre Perkin-Elmer R24A fonctionnant à 60 MHz.

(2) *Infrarouge.* Le spectromètre utilisé est un IR 4240 Beckman. Les spectres sont enregistrés sur les produits à l'état pur entre lames de NaCl dans le cas de produits huileux ou en inclusion dans des pastilles de KBr dans le cas de produits solides.

Intensité des bandes: F, forte; m, moyenne; f, faible; tf, très faible.

(3) *Chromatographie liquide à haute performance.* Tous les produits finaux ont été analysés par CLHP pour déterminer leur pureté. L'appareil employé est un Waters composé d'une pompe isocratique de type 6000 A, d'un injecteur U6K et d'un réfractomètre différentiel R401. Les analyses ont été réalisées par chromatographie de partage en phase inverse sur colonne Dupont Golden Zorbax C8 de \varnothing 6.2 mm \times long. 8 cm et remplie avec des particules sphériques de 3 μ . Les produits ont été élués avec des mélanges méthanol/eau adaptés aux molécules considérées (de 70 à 100% de CH₃OH). Lors de chromatographies préparatives, les mélanges méthanol/eau recueillis ont ensuite été extraits par le dichlorométhane. Après séchage et évaporation du solvant, le produit considéré est retrouvé avec une très grande pureté.

(4) *Chromatographie en phase gazeuse.* Certaines matières premières ont été analysées avec un chromatographe Intersmat IGC 12 M (détecteur à conductibilité thermique) équipé de colonnes analytiques (longueur 2 m, \varnothing 6,3 mm, remplissage 20% SE 30 ou Carbowax 20M).

(5) *Analyses centésimales.* Les analyses centésimales ont été réalisées par le service central d'analyse du Centre National de la Recherche Scientifique et ont donné des résultats à $\pm 0.3\%$.

Montages

On utilise l'appareillage usuel pour les réactions des organométalliques. Pour éviter la présence de graisse, les rodages sont recouverts de rodets en téflon. Avant utilisation, le montage est séché à la flamme avec balayage d'azote.

Préparation des bromures propargyliques ou allyliques

HC \equiv CCH₂Br: préparé selon [21].

Me₃SiC \equiv CCH₂Br: préparé selon [29] à partir de l'alcool (lui-même obtenu selon [30,31]).

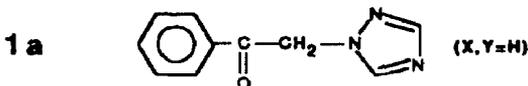
CH₂=CHCH=CHCH₂Br: préparé selon [32] à partir du divinylcarbinol (lui-même obtenu selon [33,34]).

Me₃SiCH^E=CHCH₂Br: préparé selon [35] à partir de l'alcool Me₃SiCH^E=CH-CH₂OH: (obtenu par réduction selon [35,36] de l'alcool acétylénique correspondant), Eb. 59° C/20 Torr; Rdt. 63%.

Les autres bromures α -insaturés utilisés sont des produits commerciaux, redistillés avant emploi.

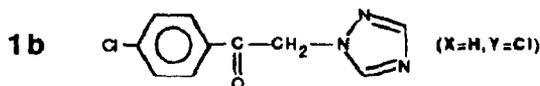
Préparation des cétones **1a**, **1b** et **1c**

Cétone 1a. Elle est préparée selon [19] à partir de la bromo-2 acétophénone, elle-même obtenue selon [37,38] à partir de l'acétophénone.



T_F 119°C; Rdt. 46–54%. RMN (δ (ppm), acétone- d_6): 5.95 (s, 2H, CH₂); 7.35–7.75 (m, 3H aromatiques); 7.95–8.15 (m, 2H aromatiques *ortho*); 7.85 (s, 1H, H₃ triazole); 8.25 (s, 1H, H₅ triazole) [39].

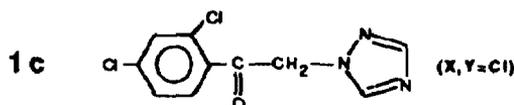
Cétone 1b. Elle est préparée de la même manière que **1a**, à partir de la bromo-2-*p*-chloroacétophénone, elle-même obtenue selon [37,38].



T_F 147°C, Rdt. 40%. RMN (δ (ppm), acétone- d_6): 5.95 (s, 2H, CH₂); 7.60 et 8.05 (2d(AB), C₆H₄); 7.90 (s, 1H, H₃ triazole); 8.40 (s, 1H, H₅ triazole).

Cétone 1c. Elle est préparée selon [20] par hydrolyse acide du propiconazole, produit commercialisé par Ciba-Geigy.

Dans un erlenmeyer de 250 ml équipé d'un thermomètre et d'un réfrigérant, on introduit 40 g de propiconazole (CGA 64250) (produit à 88.2% soit 0.1 mol) et 105 ml de HCl 12 M. Le chauffage et l'agitation, assurés par un agitateur magnétique chauffant, sont poursuivis durant 26 h à 110°C. Après retour à température ambiante, on rajoute, tout en refroidissant le milieu, 105 ml d'eau puis 24.8 g de soude dans 86 ml d'eau. Cette phase aqueuse est alors extraite par 4 × 50 ml de dichlorométhane. Après séchage de la phase organique sur MgSO₄, le solvant est évaporé. Le résidu noirâtre obtenu est trituré avec 50 ml d'éther anhydre. Les cristaux apparus sont isolés par filtration, lavés à l'éther anhydre sur le filtre puis séchés sous pression réduite. Le produit obtenu est blanc-jaunâtre et pulvérulent.



T_F 117°C; Rdt. 75%. RMN (δ (ppm), acétone- d_6): 5.70 (s, 2H, CH₂); 7.25–7.80 (m, 3H, C₆H₃); 7.70 (s, 1H, H₃ triazole); 8.30 (s, 1H, H₅ triazole).

Synthèse des alcools à partir des organoaluminiques

(a) *Préparation de l'aluminique selon [21,40].* Le métallique est préparé à partir de 0.1 mol de bromure, 0.066 mol d'Al en tournures (1.8 g) et 50 ml d'éther anhydre.

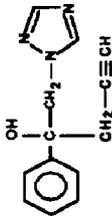
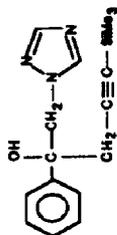
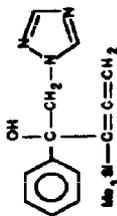
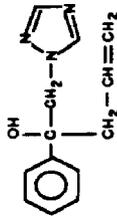
N.B.: Dans le cas de l'aluminique dérivant du bromo-3 triméthylsilyl-1 propène-1, le démarrage est souvent très lent et il convient alors, lors de l'addition, de maintenir la température à 38–40°C par chauffage. L'addition terminée, le reflux est maintenu durant 5 h.

(b) *Réaction avec 1a, 1b ou 1c.* Après avoir préalablement rajouté 50 ml de CH₂Cl₂, une solution de 0.03 mol de cétone dans 40 ml de CH₂Cl₂ est additionnée assez rapidement au métallique préparé précédemment. L'agitation est ensuite maintenue à température ambiante durant 15 à 20 h.

L'hydrolyse est réalisée en versant le milieu réactionnel sur l'eau glacée. Après extraction de la phase aqueuse par 3 × 50 ml de CH₂Cl₂, les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄ et le solvant est évaporé. Des cristaux blancs sont obtenus d'emblée, et ils sont purifiés en les triturant avec un minimum d'éther anhydre puis en rajoutant une quantité équivalente d'éther de pétrole (fraction 35–60). Après filtration, les cristaux sont séchés sous pression réduite.

(Suite sur la page 16)

Tableau 1
Alcools obtenus à partir de la cétone 1a

ALCOOL	F (° C)	Rdt. (%)	IR (cm ⁻¹)	RMN (acétone-d ₆ , δ (ppm)) (Réf. int. TMS)
<p>3a [28]</p> 	100	87	3300 F (OH); 2120 m (C≡CH); 1590 m, 1510 m (C ₆ H ₅)	2.25 (t, J 3 Hz, 1H, =CH); 2.72 (d, J 3 Hz, 2H, CH ₂ C≡); 4.57 (s, 2H, CH ₂ N); 4.7 (s, 1H, OH); 7.00-7.50 (m, 5H, C ₆ H ₅); 7.61 (s, 1H, H ₃ triazole); 7.96 (s, 1H, H ₅ triazole)
<p>4a</p> 	huile	73	3300 F (OH); 2180 m (C≡); 1510 m (C ₆ H ₅); 1250 F, 835 F, 760 m (SiMe ₃)	0.07 (s, 9H, SiMe ₃); 2.77 (s, 2H, CH ₂ C≡); 4.70 (s, 2H, CH ₂ N); 5.00 (s, 1H, OH); 7.05-7.10 (m, 5H, C ₆ H ₅); 7.77 (s, 1H, H ₃ triazole); 8.15 (s, 1H, H ₅ triazole)
<p>5a</p> 	101	61	3260 F (OH); 1915 F (C=C-C); 1600 tf, 1500 m, 1445 m (C ₆ H ₅); 1240 m, 830 f, 760 m (SiMe ₃)	-0.10 (s, 9H, SiMe ₃); 4.55 et 4.67 (2d, J _{AB} 12 Hz, 2H, =C=CH ₂); 4.60 (s, 2H, CH ₂ N); 5.40 (s, 1H, OH); 7.05-7.55 (m, 5H, C ₆ H ₅); 7.70 (s, 1H, H ₃ triazole); 8.00 (s, 1H, H ₅ triazole)
<p>6a [9]</p> 	70	69	3320 F (OH); 3080 m, 1640 m, 990 m, 915 F (CH=CH ₂); 1600 f, 1510 m (C ₆ H ₅)	2.15-2.55 (m, 2H, CH ₂ C=); 4.22 (s, 2H, CH ₂ N); 4.35 (s, 1H, OH); 4.40-4.92 (m, 2H, C=CH ₂); 4.92-5.75 (m, 1H, CH=C); 6.80-7.33 (m, 5H, C ₆ H ₅); 7.42 (s, 1H, H ₃ triazole); 7.77 (s, 1H, H ₅ triazole)

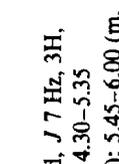
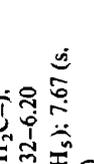
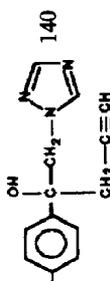
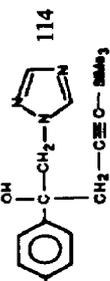
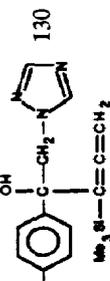
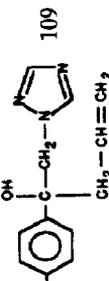
7a		70	<p>3360 F (OH); 3080 m, 1640 m, 990 m, 915 F (CH=CH₂); 1595 f, 1510 m (C₆H₅)</p>	<p>0.80 (d, <i>J</i> 7 Hz, 3H, CH₃, dia. A); 1.00 (d, <i>J</i> 7 Hz, 3H, CH₃, dia. B); 2.40–3.00 (m, 1H, CHC=); 4.30–5.35 (m, 5H, CH₂N, OH, C=CH₂, dia. A + B); 5.45–6.00 (m, 1H, CH=C, dia. B); 5.75–6.40 (m, 1H, CH=C, dia. A); 7.00–7.50 (m, 5H, C₆H₅); 7.60 (s, 1H, H₃, triazole dia. A); 7.65 (s, 1H, H₃, triazole dia. B); 7.85 (s, 1H, H₅, triazole dia. A); 8.05 (s, 1H, H₅, triazole dia. B)</p>
8a		88	<p>3360 F (OH); 1600 f, 1505 m (C₆H₅); 3080 m, 1635 F, 995 F, 915 F (CH=CH₂)</p>	<p>3.32 (t, 1H, CHC=); 3.50 (s, 1H, OH); 4.48 et 5.02 (2d, <i>J</i>_{AB} 14 Hz, 2H, CH₂N); 4.60–5.30 (m, 4H, C=CH₂); 5.30–6.40 (m, 2H, CH=C); 7.00–7.50 (m, 5H, C₆H₅); 7.60 (s, 1H, H₃, triazole); 7.88 (s, 1H, H₅, triazole)</p>
9a		98	<p>3300 F (OH); 1615 m, 970 f (CH=CH E); 1500 m (C₆H₅); 1250 m, 830 F, 760 f (SiMe₃)</p>	<p>0.10 (s, 9H, SiMe₃); 2.55–2.90 (m, 2H, CH₂C=); 4.52 (s, 2H, CH₂N); 4.68 (s, 1H, OH); 5.32–6.20 (m, 2H, CH=CH); 7.00–7.50 (m, 5H, C₆H₅); 7.67 (s, 1H, H₃, triazole); 8.00 (s, 1H, H₅, triazole)</p>

Tableau 2
Alcools obtenus à partir de la cétone 1b

ALCOOL	F (°C)	Rdt. (%)	IR (cm ⁻¹)	RMN (acétone-d ₆ , δ (ppm)) (Réf. int. TMS)
<p>3b</p>  <p>[9]</p>	140	85	3250 F (OH); 3300 m, 2120 m (C≡CH); 1595m, 1409f (C ₆ H ₄)	2.50–2.85 (m, 3H, CH ₂ C≡CH); 4.47 (s, 2H, CH ₂ N); 5.80 (s, 1H, OH); 7.25 et 7.33 (2 d, J _{AB} 10 Hz, 4H, C ₆ H ₄); 7.70 (s, 1H, H ₃ triazole); 8.10 (s, 1H, H ₅ triazole).
<p>4b</p> 	114	70	3250 F (OH); 2180 f (C≡C); 1595 f, 1490 f (C ₆ H ₄); 1250 m, 835 f, 750 m (SiMe ₃)	0.10 (s, 9H, SiMe ₃); 2.75 (s, 2H, CH ₂ C≡); 4.65 (s, 2H, CH ₂ N); 5.02 (s, 1H, OH); 7.25 et 7.50 (2 d, J _{AB} 9 Hz, 4H, C ₆ H ₄); 7.70 (s, 1H, H ₃ triazole); 8.10 (s, 1H, H ₅ triazole)
<p>5b</p> 	130	78	3250 F (OH); 1600 tf, 1500 m, 1445 m (C ₆ H ₄); 1245 m, 830 F, 755 m (SiMe ₃)	0.00 (s, 9H, SiMe ₃); 4.55 et 4.75 (2 d, J _{AB} 11 Hz, 2H, =C=CH ₂); 4.65 (s, 2H, CH ₂ N); 5.50 (s, 1H, OH); 7.22 et 7.42 (2 d, J _{AB} 9 Hz, 4H, C ₆ H ₄); 7.75 (s, 1H, H ₃ triazole); 8.10 (s, 1H, H ₅ triazole)
<p>6b</p> 	109	72	3310 F (OH); 1595 f, 1500 m, 1430 m (C ₆ H ₄); 3080 m, 1640 m, 915 F (CH=CH ₂)	2.50–2.75 (m, 2H, CH ₂ C≡); 4.50 (s, 2H, CH ₂ N); 4.70–5.15 (m, 2H, C=CH ₂); 5.30–6.00 (m, 1H, CH=C); 7.30 (s, 1H, OH); 7.22 et 7.38 (2 d, J _{AB} 9 Hz, 4H, C ₆ H ₄); 7.68 (s, 1H, H ₃ triazole); 8.05 (s, 1H, H ₅ triazole)

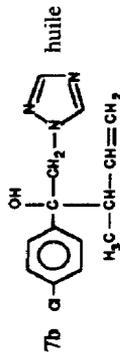
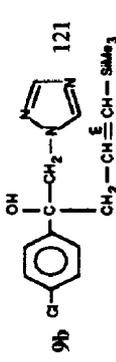
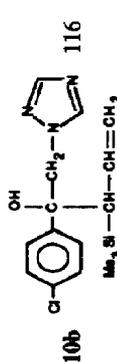
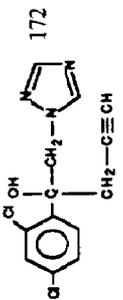
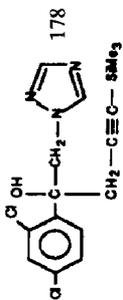
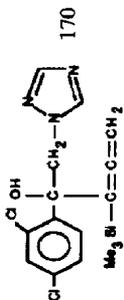
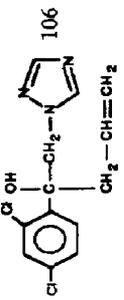
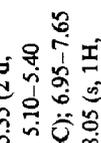
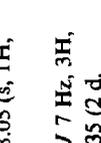
<p>7b </p>	99	<p>3300 F (OH); 1590 f, 1500 F (C₆H₄); 3080 m, 1635 f, 1005 m, 915 m (CH=CH₂)</p>	<p>0.80 (d, 7 Hz, 3H, CH₃ dia. A); 1.00 (d, <i>J</i> 7 Hz, 3H, CH₃ dia. B); 2.30–3.00 (m, 1H, CHC=); 4.45 et 5.00 (2 d, <i>J</i>_{AB} 14 Hz, 2H, CH₂N); 4.62 (s, 1H, OH); 4.70–5.30 (m, 2H, C=CH₂); 5.30–5.93 (m, 1H, CH=C, dia. B); 5.67–6.30 (m, 1H, CH=C, dia. A); 7.13 et 7.30 (2 d, <i>J</i>_{AB} 10 Hz, 4H, C₆H₄); 7.60 (s, 1H, H₃ triazole dia. A); 7.65 (s, 1H, H₃ triazole dia. B); 7.90 (s, 1H, H₅ triazole dia. A); 8.08 (s, 1H, H₅ triazole dia. B)</p>
<p>9b </p>	62	<p>3300 F (OH); 1615 m, 965 f (CH=CH E); 1500 m, 1430 m (C₆H₄); 1250 m, 835 F, 750 f (SiMe₃,</p>	<p>0.00 (s, 9H, SiMe₃); 2.57–2.90 (m, 2H, CH₂C=); 4.57 (s, 2H, CH₂N); 4.80 (s, 1H, OH); 5.32–6.17 (m, 2H, CH=CH); 7.27 et 7.40 (2 d, <i>J</i>_{AB} 9 Hz, 4H, C₆H₄); 7.70 (s, 1H, H₃ triazole); 8.10 (s, 1H, H₅ triazole)</p>
<p>10b </p>	43	<p>3300 F (OH); 1590 f, 1500 m (C₆H₄); 3080 m, 1640 m, 995 m, 915 F (CH=CH₂); 1250 m, 835 F, 750 f (SiMe₃)</p>	<p>0.02 (s, 9H, SiMe₃); 2.65–2.80 (m, 1H, CHC=); 4.30–4.85 (m, 2H, C=CH₂); 4.95 (s, 2H, CH₂N); 5.02 (s, 1H, OH); 5.15–6.00 (m, 1H, CHC=); 7.18 et 7.35 (2 d, <i>J</i>_{AB} 9 Hz, 4H, C₆H₄); 7.65 (s, 1H, H₃ triazole); 7.95 (s, 1H, H₅ triazole)</p>

Tableau 3

Alcools obtenus à partir de la cétone **1c**

ALCOOL	F (°C)	Rdt. (%)	IR (cm ⁻¹)	RMN (solvant, δ (ppm)) (Réf. int. TMS)
<p>3c [9]</p> 	172	67	3220 F (OH); 3300 m, 2120 m (C≡CH); 1585 m, 1500 m (C ₆ H ₃)	(DMSO- <i>d</i> ₆): 2.35–2.65 (m, 3H, CH ₂ C≡CH); 4.55 et 4.80 (2 d, <i>J</i> _{AB} 14 Hz, 2H, CH ₂ N); 6.05 (s, 1H, OH); 7.05–7.60 (m, 3H, C ₆ H ₃); 7.60 (s, 1H, H ₃ triazole); 8.15 (s, 1H, H ₅ triazole)
<p>4c [9]</p> 	178	88	3220 F (OH); 2180 f, (C≡C); 1585 m, 1500 m (C ₆ H ₃); 1250 m, 835 F, 750 m (SiMe ₃)	(DMSO- <i>d</i> ₆): 0.00 (s, 9H, SiMe ₃); 2.75 et 3.33 (2 d, <i>J</i> _{AB} 17 Hz, 2H, CH ₂ C≡); 4.65 et 4.90 (2 d, <i>J</i> _{AB} 14 Hz, 2H, CH ₂ N); 6.15 (s, 1H, OH); 7.20–7.70 (m, 3H, C ₆ H ₃); 7.75 (s, 1H, H ₃ triazole); 8.30 (s, 1H, H ₅ triazole)
<p>5c [9]</p> 	170	86	3100 F (OH); 1920 F (C=C=CH ₂); 1585 m, 1500 m, 1450 m (C ₆ H ₃); 1240 m, 830 F, 750 m (SiMe ₃)	(acétone- <i>d</i> ₆): 0.05 (s, 9H, SiMe ₃); 4.55 et 5.18 (2 d, <i>J</i> _{AB} 14 Hz, 2H, =C=CH ₂); 4.70 (s, 2H, CH ₂ N); 6.17 (s, 1H, OH); 6.95–7.45 (m, 3H, C ₆ H ₃); 7.45 (s, 1H, H ₃ triazole); 8.10 (s, 1H, H ₅ triazole)
<p>6c [9]</p> 	106	82	3250 F (OH); 1590 m, 1510 m (C ₆ H ₃); 3080 m, 1640 m, 995 m, 915 m (CH=CH ₂)	(acétone- <i>d</i> ₆): 2.60 et 3.20 (2 dd, <i>J</i> _{AB} 14 et 7 Hz, 2H, CH ₂ C=); 4.72 (s, 1H, OH); 4.95 (s, 2H, CH ₂ N); 4.70–5.20 (m, 2H, C=CH ₂); 5.30–6.00 (m, 1H, CH=C); 7.05–7.70 (m, 3H, C ₆ H ₃); 7.63 (s, 1H, H ₃ triazole); 8.15 (s, 1H, H ₅ triazole)

7c	109	68	3220 F (OH); 1590 f, 1500 m (C ₆ H ₃); 3080 m, 1640 m, 990 m, 910 m (CH=CH ₂)	(acétone-d ₆) diastéréoisomère A: 0.74 (d, J 8 Hz, 3H, CH ₃); 3.10–3.55 (m, 1H, CHC=); 4.38 et 5.35 (2 d, J _{AB} 15 Hz, 2H, CH ₂ N); 5.02 (s, 1H, OH); 5.10–5.40 (m, 2H, C=CH ₂); 5.75–6.40 (m, 1H, CH=C); 6.95–7.65 (m, 3H, C ₆ H ₃); 7.55 (s, 1H, H ₃ triazole); 8.05 (s, 1H, H ₅ triazole)
[4]		89	3220 F (OH); 1585 m, 1500 m (C ₆ H ₃); 3070 m, 1635 m, 995 m, 915 F (CH=CH ₂)	(acétone-d ₆) diastéréoisomère B: 1.25 (d, J 7 Hz, 3H, CH ₃); 3.15–3.65 (m, 1H, CHC=); 4.55–5.35 (2 d, J _{AB} 15 Hz, 2H, CH ₂ N); 5.00 (s, 1H, OH); 4.45–4.95 (m, 2H, C=CH ₂); 5.35–5.85 (m, 1H, CH=C); 6.90–7.50 (m, 3H, C ₆ H ₃); 7.52 (s, 1H, H ₃ triazole); 8.03 (s, 1H, H ₅ triazole)
8c	129	86	3300 F (OH); 1500 m (C ₆ H ₃); 1620 m, 965 m (CH=CH E); 1250 m, 835 F, 750 f (SiMe ₃)	(DMSO-d ₆): -0.10 (s, 9H, SiMe ₃); 2.60–3.40 (m, 2H, CH ₂ C=); 4.60 et 4.90 (2 d, J _{AB} 15 Hz, 2H, CH ₂ N); 5.30–5.90 (m, 2H, CH=CH); 5.90 (s, 1H, OH); 7.10–7.65 (m, 3H, C ₆ H ₃); 7.72 (s, 1H, H ₃ triazole); 8.25 (s, 1H, H ₅ triazole)
9c	163	63	3400 F (OH); 1500 m (C ₆ H ₃); 3080 f, 1620 f, 990 f, 910 m (CH=CH ₂); 1250 m, 835 F, 750 f (SiMe ₃)	(acétone-d ₆): 0.18 (s, 9H, SiMe ₃); 2.65–2.85 (m, 1H, CHC=); 4.40–4.90 (m, 2H, C=CH ₂); 4.90–5.70 (m, 1H, CH=C); 5.32 (s, 2H, CH ₂ N); 5.57 (s, 1H, OH); 6.90–7.60 (m, 3H, C ₆ H ₃); 7.70 (s, 1H, H ₃ triazole); 8.00 (s, 1H, H ₅ triazole)
10c	80			
				

Synthèse des alcools à partir des organozinciques

(a) *Préparation de l'organozincique selon [24,32,41,42].* Le métallique est préparé à partir de 0.1 mol du bromure considéré, 0.1 mol + 25% de zinc en poudre (8.2 g) et 80 ml de THF anhydre.

La réaction démarrée, la bromure en solution dans le THF est ajouté goutte à goutte en maintenant la température vers 25–30°C dans le cas des bromures d'allyle et de crotyle et entre –10 et –15°C pour le bromure de pentadiényle.

N.B.: Dans le cas du zincique dérivant du bromo-3 triméthylsilyl-1 propène-1, le démarrage du métallique nécessite une activation préalable en agitant le zinc recouvert de THF avec 0.3 ml de dibromo-1,2 éthane durant 10 min. Dans celui du bromo-3 triméthylsilyl-1 propyne-1, la réaction est initiée par chauffage du zinc recouvert de 6 ml de THF et en présence de 0.1 g de HgCl₂; 1 ml de bromure est alors ajouté et le chauffage est maintenu jusqu'à ce que l'ébullition se maintienne sans l'aide de ce dernier (de 30 à 45 min). La suite des manipulations s'effectue alors à 25–30°C comme décrit ci-dessus.

(b) *Réaction avec 1a, 1b ou 1c.* Après avoir rajouté 80 ml de CH₂Cl₂ anhydre au zincique précédent, une solution de 0.03 mol de cétone dans 40 ml de CH₂Cl₂ est ajoutée goutte à goutte. L'agitation est ensuite poursuivie à température ambiante durant 15 à 16 h excepté pour le zincique allylique: pour ce dernier, le temps d'agitation n'est que de 3 h afin d'éviter la formation de produits de bis-réaction.

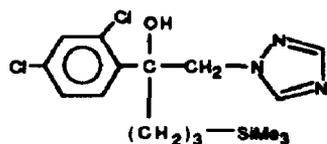
L'hydrolyse est réalisée en versant le milieu réactionnel sur une solution ammoniacale à 20% puis en extrayant cette dernière par 3 × 50 ml de CH₂Cl₂. Après séchage des phases organiques sur MgSO₄, les solvants sont éliminés à l'évaporateur rotatif.

Les produits restant sous forme huileuse sont purifiés en éliminant les produits légers par évaporation-piégeage sous pression de 1 Torr. Les produits qui cristallisent sont purifiés en triturant les cristaux avec un minimum d'éther anhydre, puis en rajoutant une quantité à peu près équivalente d'éther de pétrole (fraction 35–60). Les cristaux ainsi purifiés sont filtrés sur verre fritté puis séchés sous pression réduite.

Produits obtenus

(a) *Triazolyl-2 éthanols-1 à substituants insaturés.* Leurs caractéristiques physicochimiques figurent dans les Tableaux 1, 2 et 3. N.B.: Les produits résultant de l'action du bromure de crotylzinc sur les différentes cétones sont obtenus sous forme de mélanges de deux diastéréoisomères. Ceux-ci ont pu être isolés dans un cas par chromatographie liquide à haute performance en phase inverse au moyen d'une colonne Dupont Zorbax C8 3 μm. Les spectres de RMN des diastéréoisomères ainsi séparés ont pu être ensuite réalisés.

(b) Autres produits

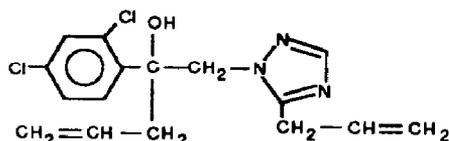


Ce dérivé est obtenu par hydrogénation selon [43] du composé **9c**. Ainsi, 0.015 mol du produit éthylénique (5.60 g), en solution dans 100 ml de méthanol et en

présence de 0.6 g de palladium adsorbé sur du charbon actif (catalyseur), est traitée par 0.015 mol d'hydrogène. L'absorption de l'hydrogène, rapide au début, va en ralentissant et dure au total environ 2 h.

Après filtration sur une membrane poreuse en téflon afin d'éliminer les particules très fines du catalyseur, le solvant est évaporé. Après cristallisation du produit obtenu, les cristaux sont purifiés en les triturant avec un minimum d'éther anhydre puis en rajoutant une quantité équivalente d'éther de pétrole. Après filtration sur verre fritté, les cristaux sont séchés sous pression réduite.

T_F 129° C; Rdt. 52%. RMN (δ (ppm), acétone- d_6): -0.10 (s, 9H, SiMe₃); 0.42 (t, J 8 Hz, 2H, CH₂Si); 0.62–1.85 (m, 4H, (CH₂)₂); 4.60 et 5.00 (2d, J_{AB} 14 Hz, 2H, CH₂N); 7.00–7.72 (m, 4H, C₆H₃, OH); 7.60 (s, 1H, H₃ triazole); 8.10 (s, 1H, H₅ triazole).



Produit isolé par CLHP préparative du mélange obtenu lors de l'action du bromure d'allylzinc sur la cétone **1c**, en opérant avec un temps de contact des réactifs de 24 h. RMN (acétone- d_6 , δ (ppm)): 3.40–3.55 (m, 4H, CH₂C=); 4.55 (s, 2H, CH₂N); 4.65–5.15 (m, 4H, CH₂=); 6.00 (s, 1H, OH); 5.50–6.15 (m, 2H, CH=); 6.90–7.40 (m, 3H, C₆H₃); 7.55 (s, 1H, H₃ triazole). IR (cm⁻¹): 3200 F (OH); 3080 F, 1640 F, 995 F, 910 F (CH=CH₂).

Bibliographie

- 1 P. Leroux, *Phytoma*, 1987, p. 6–14 et 31–35.
- 2 A.F. Marchington, *Spec. Publ. R. Soc. Chem.*, 50 (1984) 124; *Chem. Abstr.*, 102, (1985) 57614g.
- 3 D. Berg, K.H. Buchel et W. Kramer, *Pestic. Chem.*, 1 (1983) 297; *Chem. Abstr.*, 99, 48849e.
- 4 M. Grassberger et F. Schaub, *Belg. BE 900063 A1*, 2 Jan. 1985, *Chem. Abstr.*, 102, 166757b.
- 5 F. Schaub et R. Schneider, *Ger. Offen. DE 3430833 A1*, 21 Mar. 1985, *Chem. Abstr.*, 103, 123483n.
- 6 W. Schaper, E. Blume, W. Raether, W. Dittmar, H.G. Alpermann, B. Sachse et H.P. Burkhard, *Ger. Offen. DE 3402166*, 25 Jul. 1985, *Chem. Abstr.*, 104, 5873n.
- 7 R. Lantzch et E. Kranz, *Ger. Offen. DE 353993*, 14 May 1987, *Chem. Abstr.*, 107, 59043x.
- 8 R.A. Noon, P.J. Crowley et D.M. Worthington, *Eur. Pat. Appl. EP 97426 A2*, 4 Jan. 1984, *Chem. Abstr.*, 100, 139124v.
- 9 P.A. Worthington, P.J. Crowley et M.B. Gravestock, *Eur. Pat. Appl. EP 97425 A2*, 4 Jan. 1984, *Chem. Abstr.*, 100, 156610t.
- 10 G. Jaeger, K. Boeckmann, K.H. Buechel et M. Plempel, *Ger. Offen. DE 3222166 A1*, 15 Dec. 1983, *Chem. Abstr.*, 100, 197784w.
- 11 K.P. Parry, W.G. Rathmell et P.A. Worthington, *Eur. Pat. Appl. EP 47594 A2*, 17 Mar. 1982, *Chem. Abstr.*, 97, 127641t.
- 12 K. Richardson, G.E. Gymer et K. Cooper, *Eur. Pat. Appl. EP 106515 A2*, 25 Apr. 1984, *Chem. Abstr.*, 101, 90947v.
- 13 P.J. Crowley et J.C. Williams, *Eur. Pat. Appl. EP 86916 A1*, 31 Aug. 1983, *Chem. Abstr.*, 100, 6524d.
- 14 Imperial Chemical Industries, *J.P. 58/134079 A2*, 10 Aug. 1983, *Chem. Abstr.*, 100, 6523c.
- 15 T.F. Rutledge, dans "Acetylenic Compounds, Preparation and Substitution Reactions", Reinhold Book Corporation, New York, 1968, p. 314 et réf. incluses.
- 16 A. Gaset et A. Lattes, *J. Organomet. Chem.*, 71 (1974) 1.
- 17 A. Greiner et R. Pepin, *Eur. Pat. appl. EP 246982*, 25 Nov. 1987, *FR Appl. 86/6075*, 23 Apr. 1986; *Chem. Abstr.*, 109 (1988) 93016s.

- 18 J.F. Chollet, Thèse de Nouveau Doctorat, Poitiers, 1989.
- 19 W. Kramer, H.J. Knops, K.H. Buchel et P. Reinecke, Ger. Offen. DE 3310830 A1, 27 Sept. 1984, Chem. Abstr., 102, 203971q.
- 20 Mode opératoire communiqué par Ciba-Geigy S.A., Bale, résultats inédits.
- 21 M. Gaudemar, Ann. Chim., 1 (1956) 161.
- 22 J.L. Moreau dans S. Pataï (Ed.), The chemistry of ketenes, allenes and related compounds, Wiley, New York, 1983, p. 363 et réf. incluses.
- 23 R.G. Daniels and L.A. Paquette, Tetrahedron Lett., 22 (1981) 1579.
- 24 L. Miginiac-Groizeleau, Ph. Miginiac et Ch. Prevost, Bull. Soc. Chim. Fr., (1965) 3560.
- 25 A. Doucoure, B. Mauze et L. Miginiac, J. Organomet. Chem., 236 (1982) 139.
- 26 R.W. Layer, Chem. Rev., 63 (1963) 489.
- 27 A.N. Nesmeyanov and K.A. Kocheshkov, Methods of Elemento-organic Chemistry, North Holland publishing company, Amsterdam, 1967, Vol. 2, p. 591-608.
- 28 A. Arnoldi, E. Betto, G. Farina, A. Formigoni, R. Galli et L. Merlini, Pestic. Sci., 15 (1984) 303; CA 101, 191228s.
- 29 R. Bryan Miller, Synth. Comm., 2 (1972) 267.
- 30 L. Brandsma and H.D. Verkruisje, Synthesis of acetylenes, allenes and cumulenes, Elsevier, Amsterdam, 1981, p. 11, p. 58.
- 31 L.E. Overman, M.E. Okazaki et P. Mishra, Tetrahedron Lett., 27 (1986) 4391.
- 32 Ch. Prevost, Ph. Miginiac et L. Miginiac-Groizeleau, Bull. Soc. Chim. Fr., (1964) 2485.
- 33 Ch. Prevost et F. Bidon, Bull. Soc. Chim. Fr., (1955) 1408.
- 34 H. Normant, Bull. Soc. Chim. Fr., (1957) 728.
- 35 L. Birkofer et J. Kittler, Chem. Ber., 115 (1982) 3737.
- 36 S.E. Denmark et J.K. Jones, J. Org. Chem., 47 (1982) 4595.
- 37 R. Fuchs, J. Am. Chem. Soc., 78 (1956) 5612.
- 38 D.D. Perrin, W.L.F. Armarego et D.R. Perrin, Purification of laboratory chemicals, Pergamon press, 1980, p. 136.
- 39 R. Jacquier, M.L. Roumestant et P. Viallefont, Bull. Soc. Chim. Fr., (1967) 2630.
- 40 F. Barbot, Bull. Soc. Chim. Fr., II, (1984) 83 et réf. incluses.
- 41 M. Gaudemar, Bull. Soc. Chim. Fr., (1962) 974.
- 42 M. Gaudemar, Bull. Soc. Chim. Fr., (1963) 1475.
- 43 D. Seyferth, L.G. Vaughan et R. Suzuki, J. Organomet. Chem., 1 (1964) 437.