

SUBSTITUTION NUCLEOPHILE RADICALAIRE EN CHAÎNE ( $S_{RN}1$ ). 16<sup>ème</sup> MEMOIRE:<sup>1</sup>  
N-ALCOYLATION DE L'IMIDAZOLE, DU BENZIMIDAZOLE, DU PYRRAZOLE ET DU TRIAZOLE

René BEUGELMANS\* et André LECHEVALLIER  
Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S.,  
91190 Gif-sur-Yvette, France.

Daniel KIFFER\* et Philippe MAILLOS  
Centre d'Etude du Bouchet, B.P. 3, 91170 Vert-le-Petit, France.

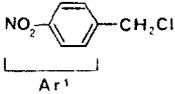
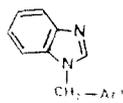
Summary. The title amines behave as nucleophiles towards p-nitrobenzylchloride or variously fonctionnalized gem-halo nitro alkanes in reactions responding to the classical criteria for the  $S_{RN}1$  mechanism.

Le fait que la littérature ne comportait que des données peu nombreuses et partielles sur la formation de liaisons C-N par réaction de  $S_{RN}1$  entre des amines et des substrats benzyliques ou aliphatiques<sup>2</sup> nous avait amenés à entreprendre une étude de cette réaction. La publication récente d'un article rapportant l'emploi d'anions dérivés du nitro-imidazole comme nucléophiles<sup>3</sup> nous incite donc à publier une partie de nos résultats, et nous décrivons ici le comportement nucléophile de l'imidazole 2, du benzimidazole 4, du pyrrazole 6 et du triazole 16 dans des réactions de  $S_{RN}1$ .

Série benzylique

Le p-nitro chlorure de benzyle  $Ar_1CH_2Cl$  1, substrat classique dans l'étude des réactions de  $S_{RN}1$ , traité par 2, 4, 6 dans des conditions basiques et sous photostimulation (Exp. n° 1,6,7) conduit aux produits N-alcoylés 3, 5, 7, avec des rendements élevés<sup>4</sup> (Tableau 1).

Tableau 1. Réactions du p-nitro chlorure de benzyle **1** avec les amines **2**, **4**, **6**

Exp. n°	Substrat (1 éq)	Amine (1,8 éq)	Conditions	Durée (h)	Produits	Rdt % <sup>a</sup>
						
1	<b>1</b>	<b>2</b>	(b)	5 <sup>c</sup>	<b>3</b>	72
2			"	5 <sup>d</sup>		7
3			"	5 <sup>c,e</sup>		19
4			"	5 <sup>c,f</sup>		20
5			"	15 <sup>c</sup>		95
						
6		<b>4</b>	"	58 <sup>c</sup>	<b>5</b>	93
						
7		<b>6</b>	"	58 <sup>c</sup>	<b>7</b>	95

a) Calculé par rapport au substrat, par pesée du produit purifié; b) substrat 1 mmol), acétonitrile (5 ml), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (250 mg); c) photostimulation par éclairage avec une lampe moyenne pression de 100 W; d) obscurité; e) en présence de para-Dinitrobenzène, 5% molaire; f) en présence de tétraméthyl-4,4,6,6-pipéridine nitroxyde, 5% molaire.

#### Série aliphatique

Compte tenu de l'intérêt des nitroalcanes fonctionnalisés<sup>5,6</sup> pour la synthèse,<sup>7-9</sup> nous avons choisi les substrats **8**, **10**, **11**, **13**, pour confirmer en série aliphatique les résultats ci-dessus en série p.-nitrobenzylique. Les expériences n° 8-11 (Tableau 2) montrent que le chlore ou le brome sont des groupes partants d'efficacité comparable, et **13** plus directement accessible que **11**<sup>10</sup> a été donc utilisé pour tester la réactivité des amines **4**, **6** et **14**.

#### Mécanisme

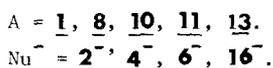
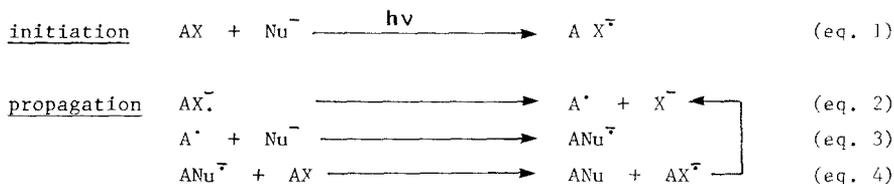
Ces réactions de substitution en série benzylique ou aliphatique répondent aux critères classiques du mécanisme S<sub>RN</sub>1. En effet, le rôle déterminant de la photostimulation est démontré par la comparaison des exp. n° 1 et 12 (à la lumière) avec les exp. n° 2 et 13 (à l'obscurité). D'autre part, un abaissement très significatif du rendement en pro-

Tableau 2. Réactions des substrats aliphatiques fonctionnalisés avec les amines 2, 4, 6, 16

Exp. n°	Substrat (1 eq)	Amine (1,8 eq)	Conditions	Durée (h)	Produits	Rdt % <sup>a</sup>
8	<b>8</b> X = Cl	<b>2</b>	(b)	50 <sup>c</sup>	<b>9</b>	29
9	<b>10</b> X = Br	"	"	50 <sup>c</sup>	"	87
10	<b>11</b> X = Cl	<b>2</b>	(b)	26 <sup>c</sup>	<b>12</b>	80
11	<b>13</b> X = Br	"	"	26 <sup>c</sup>	"	85
12	"	"	"	5 <sup>c</sup>	"	70
13	"	"	"	5 <sup>d</sup>	"	25
14	"	"	"	5 <sup>d,e</sup>	"	0
15	<b>13</b>	<b>4</b>	(f)	3,5 <sup>c</sup>	<b>14</b>	88
16	<b>13</b>	<b>6</b>	(g)	113 <sup>c</sup>	<b>15</b>	30
17	<b>13</b>	<b>16</b>	(b)	28 <sup>c</sup>	<b>17</b> + <b>18</b> <sup>h</sup>	90
					$\frac{17}{18} = 40/60$	

a) Calculé par rapport au substrat, par pesée du produit isolé et purifié. Le complément est constitué de substrat inchangé; b) substrat (1 mmol), acétonitrile (5 ml), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (250 mg); c) photostimulation par éclairage au moyen d'une lampe moyenne pression de 100 W; d) obscurité; e) en présence de tétraméthyl-4,4,6,6 pipéridine nitroxyde, 5% molaire; f) 2,5 équivalents; g) 2 équivalents; h) rapport déterminé par RMN.

duit de substitution est observé lorsque la réaction photostimulée est effectuée en présence de tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridine nitroxyde (exp. n° 4 et 14) ou de p.Dinitrobenzène (exp. n° 3). La photostimulation est donc indispensable pour initier la réaction (eq. 1) tandis que la propagation où interviennent les intermédiaires  $AX^{\cdot-}$  (eq. 1)  $ANu^{\cdot-}$  (eq. 3) et  $A^{\cdot}$  (eq. 2) est freinée respectivement par les pièges à électrons (p-D.N.B.) et à radicaux (nitroxyde).<sup>11</sup>



Ces résultats préliminaires montrant que la présence d'un groupe  $NO_2$  sur les amines n'est pas indispensable pour que celles-ci puissent servir de nucléophiles, élargissent le domaine de la réaction  $S_{RN}1$  aliphatique et en accroissent l'intérêt en synthèse.

#### Références et notes

- Mémoire précédent (n° 15): R. BEUGELMANS et M. BOIS-CHOUSSY, *Tetrahedron*, 1986, 42, 1381.
- Des réactions entre diverses amines aliphatiques ou cycliques et  $p-NO_2-C_6H_4-C(CH_3)_2Cl$  sont rapportées, sans précision quant au mécanisme (N. KORNBLUM et F.W. STUCHAL, *J.Am.Chem.Soc.*, 1970, 92, 1804), tandis que la formation d'azides par réaction  $S_{RN}1$  avec  $N_3^-$  a été bien étudiée (N. KORNBLUM, R.T. SWIGER, G.W. EARI, H.W. PINNICK et F.W. STUCHAL, *J.Am.Chem.Soc.*, 1970, 92, 5513).
- ADELATTE T.O.M. ADEBAYO, W. RUSSELL BOWMAN et W.G. SALT, *Tetrahedron Letters*, 1986, 27, 1943.
- Les produits nouveaux possèdent des caractéristiques spectrales (spectrographie de masse, R.M.N., I.R.) et des microanalyses (C, H) en accord avec les structures proposées.
- R. BEUGELMANS, A. LECHEVALLIER et H. ROUSSEAU, *Tetrahedron Letters*, 1983, 24, 1787.
- R. BEUGELMANS, A. LECHEVALLIER et H. ROUSSEAU, *ibid.*, 1984, 285, 2347.
- B. AEBISCHER, R. MEUWLY et A. VASSELLA, *Helv.Chim.Acta*, 1984, 67, 2236.
- R. MEUWLY et A. VAS ELLA, *Helv.Chim.Acta*, 1985, 68, 997.
- L. CROMBIE et B.S. ROUGHLEY, *Tetrahedron*, 1986, 42, 3147.
- Le dérivé gem-bromo nitro 13 est obtenu par protection de  $(CH_2OH)_2-CNO_2(Br)$  qui est un produit commercial, tandis que 11 est obtenu à partir de 13 par échange d'halogène: R. BEUGELMANS, A. LECHEVALLIER et A. AMROLLAH-MADJDABADI, *Synthesis*, sous presse.
- N. KORNBLUM, *Ang.Chem.Int.Ed.*, 1975, 14, 734.

(Received in France 10 October 1986)