

Synthèse et réactivité de quelques α -amino azocomposés: mécanisme de la cyclisation thermique en triazoles-1,2,4

PIERRE MÉTRA ET JACK HAMELIN¹

Groupe de Recherches de Physicochimie Structurale, Équipe de Recherche associée au C.N.R.S., U.E.R.F. "S.P.M.", Université de Rennes, Campus de Beaulieu, 35042 Rennes Cedex, France

Reçu le 6 mars 1981²

PIERRE MÉTRA et JACK HAMELIN. Can. J. Chem. **60**, 285 (1982).

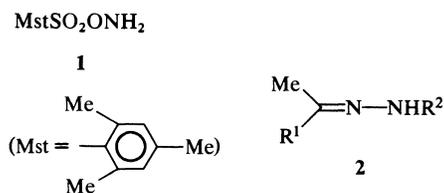
Par addition de l'*O*-mésitylènesulfonylhydroxylamine (MSH) sur des hydrazones d'aldéhydes et de cétones, on observe une amination sur le carbone avec formation d' α -amino azocomposés. La thermolyse de ces composés conduit à des triazoles-1,2,4 dont le mécanisme de formation est discuté.

PIERRE MÉTRA and JACK HAMELIN. Can. J. Chem. **60**, 285 (1982).

The reaction of *O*-mesitylenesulfonylhydroxylamine (MSH) with hydrazones leads to carbon amination with the formation of α -amino azo compounds. Thermolysis of these compounds affords 1,2,4-triazoles. The mechanism of this cyclization is discussed.

Introduction

Les propriétés nucléophiles et électrophiles de l'*O*-mésitylènesulfonylhydroxylamine (MSH) ont été décrites et discutées dans la littérature (1, 2). En particulier par addition sur des *C*-alkyl *N*-alkyl imines la réaction conduit aux diaziridines correspondantes (1). Dans le but d'accéder aux amino diaziridines qui pouvaient être des amino ylures d'azométhine imine potentiels, nous avons étudié l'addition du MSH sur des hydrazones d'aldéhydes et de cétones 2.



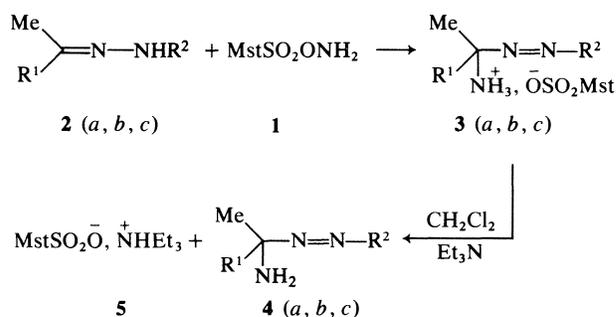
- a R¹ = H; R² = Ph
 b R¹ = Me; R² = Ph
 c R¹ = Me; R² = CO₂Me
 d R¹ = R² = Me
 e R¹ = H; R² = CO₂Me

Résultats et discussion

1. Addition du MSH sur les hydrazones

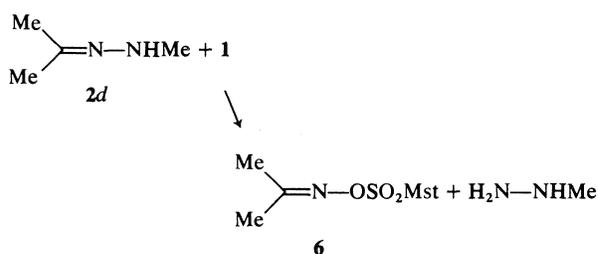
La réaction est effectuée à température ambiante en solution dans l'éther anhydre, sous azote, les réactifs étant en proportions stoechiométriques. Avec les hydrazones 2a, 2b et 2c on obtient après une heure de réaction les sels de formule 3 avec un rendement pratiquement quantitatif.

Les composés 3 (a, b, c) en solution dans CH₂Cl₂ sont traités par une quantité stoechiométrique de triéthylamine, et par addition d'éther, on précipite quantitativement le composé 5. La solution restan-



te est lavée avec une solution aqueuse de chlorure d'ammonium à 10% puis à l'eau. Après évaporation du solvant on obtient les α -amino azocomposés avec des rendements pratiquement quantitatifs (à la précision de la rmn). Les composés 4 purifiés par distillation au four tubulaire sont caractérisés par uv, rmn ¹H, ¹³C, spectrographie de masse et analyse élémentaire.

Dans les mêmes conditions de réaction, l'hydrazone 2d ne permet pas d'isoler de cristaux primaires analogues à 3 et après traitement à la triéthylamine, on isole avec un bon rendement l'oxime 6 caractérisée par comparaison avec un échantillon authentique obtenu par réaction du MSH sur l'acétone (1):



Ces résultats peuvent être interprétés selon le schéma 1:

¹Auteur auquel doit être adressée la correspondance.

²Révision reçue le 6 octobre 1981.

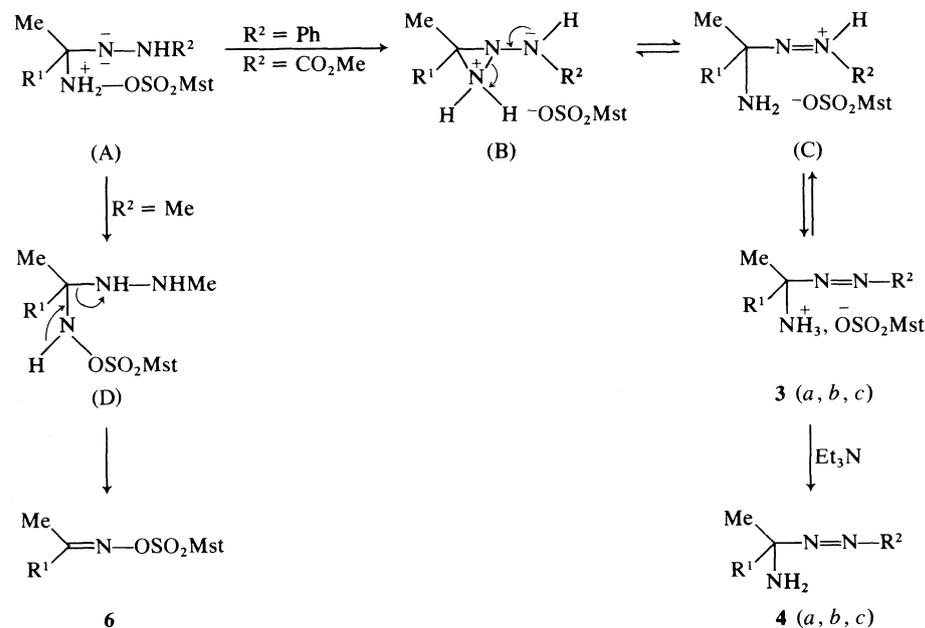


SCHÉMA 1

Il y aurait initialement attaque nucléophile du MSH 1 sur le carbone de l'hydrazone avec formation de la bétaine (A). Lorsque R² = Ph ou CO₂Me, il y aurait substitution nucléophile intramoléculaire pour former le sel de diaziridinium (B), qui conduirait au sel 3 par l'intermédiaire du sel (C). Par action de la triéthylamine on libère l'azocomposé 4. Lorsque R² = Me, l'azote négatif de (A) est plus basique que nucléophile et il y aurait prototropie avec formation de (D) qui conduirait à l'oxime 6 avec élimination de méthylhydrazine.

2. Réactivité des azocomposés

Quelques propriétés chimiques ont été étudiées en utilisant plus particulièrement le composé 4a.

(a) Tautomérie azocomposé-hydrazone

A température ambiante, sous azote, à l'abri de

la lumière, 4a se transforme quantitativement, après deux semaines, en aminohydrazone 7a caractérisée par *rmn* ¹H et spectrographie de masse. Le composé 7a peut également être obtenue par traitement de 4a au butyllithium dans le THF (pour donner un anion dont la couleur marron résulte vraisemblablement de la complexation du lithium par l'azote), puis hydrolyse à -15°C. Si l'hydrolyse est effectuée à -90°C on récupère 4a inchangé. Ces résultats sont rassemblés dans le schéma 2.

Par ailleurs, 7a traitée au butyllithium à -90°C conduit à 7a⁻ qui redonne 7a après hydrolyse soit à -90°C soit à -15°C. Le passage irréversible 4a⁻ → 7a⁻ pourrait résulter d'un processus intermoléculaire (schématisé ci-dessous).

L'azocomposé 4b traité par BuLi à -90°C conduit également à un ion marron qui ne peut donner lieu à

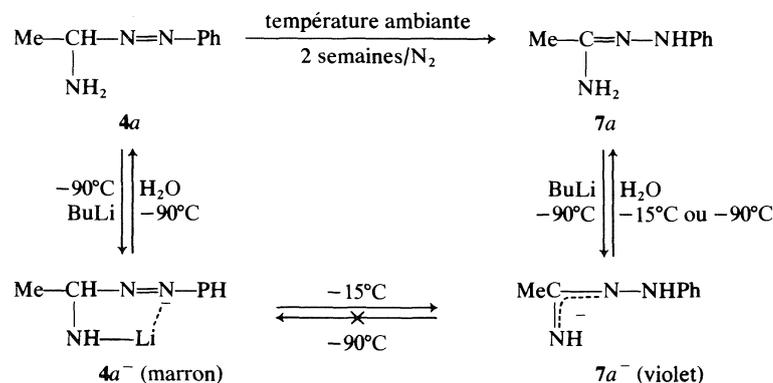
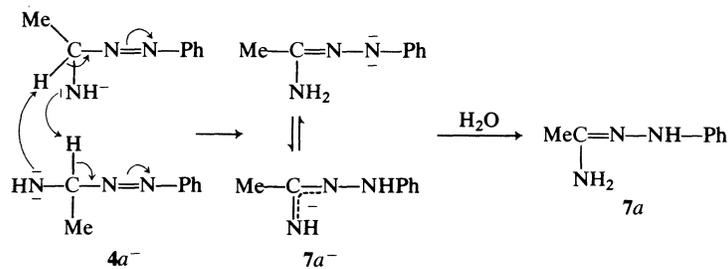


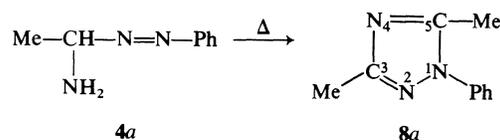
SCHÉMA 2



l'isomérisation précédente et après hydrolyse on récupère **4b**. Le passage **4a** → **7a** à température ambiante pourrait s'effectuer selon un processus analogue. La transformation azocomposé → hydrazone est déjà signalée dans la littérature et s'effectue aussi bien en milieu acide qu'en milieu basique (3), et dans le cas des α -amino azocomposés le groupement amine peut catalyser la transformation. Ce résultat est particulièrement important pour l'interprétation de la formation des triazoles-1,2,4 à partir des α -amino azocomposés ou des aminohydrates que nous vous étudions.

(b) *Evolution thermique*

A l'ébullition du benzène durant 24 h, **4a** se transforme quantitativement en un composé **8a** auquel la $\text{rmn } ^1\text{H}$ et ^{13}C et la spectrographie de masse permettent d'attribuer la structure 1,2,4-triazole.



Lorsque la thermolyse est réalisée en présence de tertio-butylcatéchol comme inhibiteur de réactions radicalaires, on retrouve après 24 h de reflux dans le benzène, 54% d'azocomposé **4a** non transformé. Cette observation est en faveur d'un processus radicalaire auquel on pouvait s'attendre pour un azocomposé. De plus **4a** en solution conduit également à **8a** à température ambiante et on met en évidence la formation de benzène et un dégagement d'ammoniac.

Les observations précédentes nous conduisent à rationaliser la formation de **8a** de la manière suivante (schéma 3):

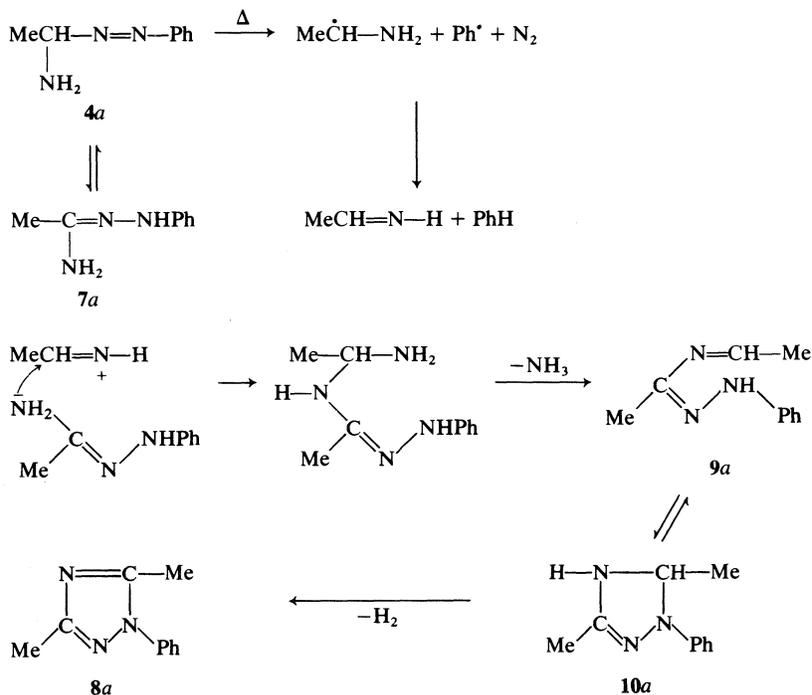


SCHÉMA 3

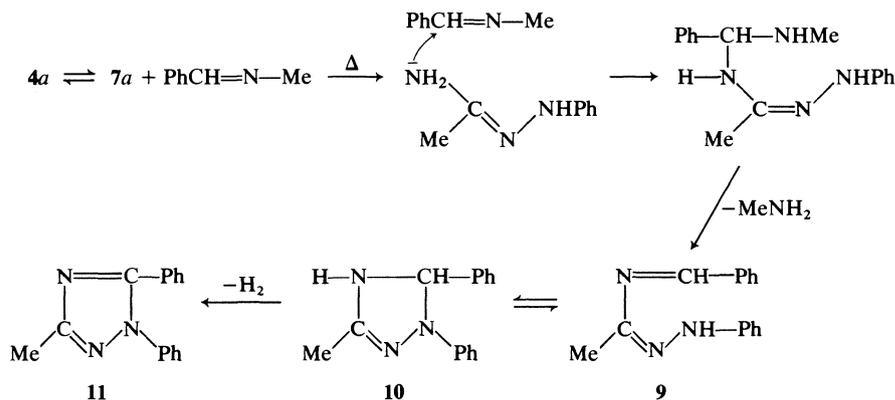


SCHÉMA 4

Il y aurait coupure radicalaire de **4a** avec formation de deux radicaux $\text{Me}\dot{\text{C}}\text{H}-\text{NH}_2$ et $\text{Ph}\cdot$ et perte d'azote. Par abstraction d'hydrogène il se formerait du benzène et l'imine $\text{MeCH}=\text{N}-\text{H}$ sur laquelle l'aminohydrazone **7a** en équilibre avec **4a** s'additionnerait pour former l'iminohydrazone **9a**³ avec perte d'ammoniac. Le composé **9a** se cycliserait ensuite en triazolone **10a** dont l'aromatisation conduirait au triazole **8a**. Il faut signaler que la thermolyse de **7a** conduit également à **8a** mais la réaction est plus lente et nécessite 24 h de reflux dans le toluène pour être totale, ceci résulte vraisemblablement du fait que l'équilibre $\text{4a} \rightleftharpoons \text{7a}$ n'est pas en faveur de **4a**.

Pour vérifier l'hypothèse de l'étape d'addition de l'aminohydrazone sur une imine, nous avons réalisé l'addition de **4a** sur l'imine $\text{PhCH}=\text{N}-\text{Me}$. On obtient avec un rendement pratiquement quantitatif, le triazole-1,2,4 de structure **11** caractérisé par *rmn* ¹H et comparaison avec un échantillon authentique (dont la synthèse univoque est décrite dans la suite). La réaction s'effectuerait selon le schéma 4, formation d'une iminohydrazone **9** avec perte de méthylamine puis aromatisation en triazole **11** via la triazolone **10**.

La thermolyse de **4b** a également été étudiée et conduit à une décomposition avec formation de benzène et d'acétone qui ont été caractérisés par *rmn* et *cgl*, et dégagement d'azote. Le mécanisme serait initialement le même: rupture radicalaire de l'amino azocomposé avec formation d'imine $\text{Me}_2\text{C}=\text{NH}$, de benzène et dégagement d'azote. La tautomérie azo \rightleftharpoons hydrazone n'étant pas possible dans ce cas, la réaction s'arrête avec hydrolyse de l'imine et formation d'acétone.

³Nous remercions l'un des rapporteurs pour son intéressante suggestion relative au mécanisme de l'addition de l'aminohydrazone sur l'imine avec formation d'iminohydrazone dont l'existence est d'ailleurs confirmée par addition des aldéhydes sur les amino azocomposés.

Ainsi, l'équilibre azo \rightleftharpoons hydrazone que nous avons mis en évidence permet de rationaliser la formation des triazoles-1,2,4 à partir des α -amino azocomposés ou des aminohydrzones, réaction dont le mécanisme, à notre connaissance, n'était pas signalé dans la littérature (4).

L'amino azocomposé **4c** présente lors de la thermolyse un comportement particulier. En effet, au reflux du benzène sous azote, **4c** redonne quantitativement l'hydrazone de départ, avec formellement perte de "NH". Ce résultat est vraisemblablement à l'origine de nos difficultés pour isoler l'amino azocomposé **4e** dérivé de l'hydrazone $\text{MeCH}=\text{N}-\text{NHCO}_2\text{Me}$. En effet, lors de cette réaction on observe bien la formation quantitative du sel de triéthylammonium **5**, mais après évaporation du solvant on récupère l'hydrazone initiale et seulement 10% d'amino azocomposé **4e**. Cette évolution est actuellement à l'étude au laboratoire.

(c) Condensation des amino azocomposés 4 avec les aldéhydes

L'amino azocomposé **4a** donne avec les aldéhydes à température ambiante dans le chloroforme une réaction exothermique ayant pour stade ultime la formation d'un triazole selon le schéma 5.

Dans une première étape, il y a formation de l'azoimine **12** qui s'isomérisé en iminohydrazone **9a** ou **9**, ce qui confirme l'existence de cet intermédiaire postulé dans le mécanisme proposé aux schémas 3 et 4. Les composés **9a** et **9** se cyclisent ensuite en triazolines **10a** et **10** respectivement qui s'aromatisent en triazoles **8a** et **11** selon la nature de R.

Dans le cas de la condensation avec le benzaldéhyde (R = Ph), la réaction à température ambiante est suivie à l'aide de la *rmn* ¹H: après 12 h on observe la formation de **12** (64%), **10** (33%) accompagnés de traces de **11**. Après 48 h on obtient **12** (13%), **10** (78%) et **11** (9%), à partir de ce mélange on isole la triazolone **10** (R = Ph). Après 7 jours à

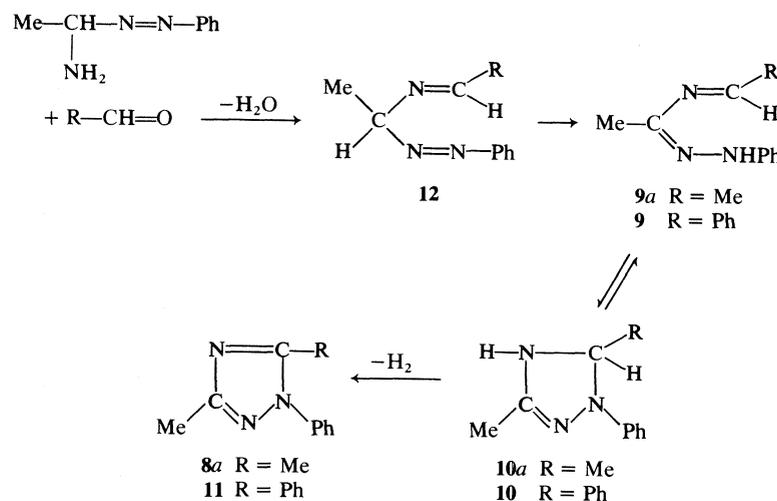


SCHÉMA 5

température ambiante le triazole **11** déjà obtenu par addition de **4a** sur l'imine PhCH=N-Me est formé avec un rendement quantitatif.

Partie expérimentale

Les spectres $\text{rnm } ^1\text{H}$ ont été enregistrés sur un appareil JEOL MH 100 à 100 MHz et les spectres ^{13}C sur un appareil Bruker WP 80 à 20,115 MHz. Les échantillons sont examinés en solution dans CDCl_3 (sauf précision contraire) et les déplacements chimiques δ sont donnés en ppm par rapport au TMS. Les spectres de masse ont été réalisés sur un appareil Varian MAT 311, et les spectres uv sur un spectrophotomètre Beckman DB.

1. Mésitylène sulfonyl hydroxylamine MSH

Il est préparé selon la méthode décrite par Tamura *et al.* (1), recristallisé dans le mélange éther-pentane à 0°C ($F = 92^\circ\text{C}$) et conservé à -18°C .

2. Addition du MSH 1 sur les hydrazones 2

A une solution de l'hydrazone (10^{-2} mol) dans l'éther anhydre, on ajoute goutte à goutte sous azote 10^{-2} mol de MSH dans l'éther à température ambiante. Après une heure sous agitation, le sel **3** généralement formé est essoré et analysé en $\text{rnm } ^1\text{H}$ et ^{13}C .

Le sel **3** brut est ensuite dissout dans CH_2Cl_2 et on ajoute goutte à goutte une quantité stoechiométrique de triéthylamine sous agitation. Après une heure, l'addition d'éther provoque la précipitation de **5** qui est essoré et la solution restante est lavée avec une solution de chlorure d'ammonium à 10%, puis à l'eau. Après évaporation du solvant à température ambiante on obtient l' α -amino azocomposé **4** qui est purifié par distillation au four tubulaire.

(a) Hydrazone 2a

Le composé **3a** est obtenu avec un rendement de 90% ($F = 264^\circ\text{C}$ avec décomposition). Composé **3a**, $\text{rnm } ^1\text{H}$: 1,53 (d, 3H, MeCH); 2,13 et 2,50 (s, 3H, s, 6H, Me en *para* et 2 Me en *ortho* du mésitylène); 5,10 (q, 1H, MeCH); 6,65 (s, 2H, H du mésitylène); 8,94 (s large, échangé dans D_2O , NH_3); $\text{rnm } ^{13}\text{C}$: 17,44; 20,72 et 23,01 (Me du Mésitylène et MeCH); 75,99 (MeCH, $J = 156$ Hz) et les C aromatiques.

Le composé **3a** traité à la triéthylamine donne **4a** (Rdt = 46% par rapport à **2a** après distillation au four tubulaire Eb 10^{-2} Torr = 70°C). Composé **4a**, $\text{rnm } ^1\text{H}$: 1,48 (d, 3H, MeCH); 2,05 (s, 2H, échange D_2O , NH_3); 4,58 (q, 1H, MeCH); $\text{rnm } ^{13}\text{C}$: 20,63

(CH₃CH); 80,01 (CH₃CH, $J = 149$ Hz) et les carbones aromatiques. Spectrographie de masse: $m/e = 149$ (M^+); $m/e = 106$ (Ph-N=NH^+); $m/e = 44$ (MeCH=NH_2^+); uv (*n*-heptane): $\lambda_{\text{max}} = 261$ nm, $\epsilon_{\text{max}} = 7860$. Anal. calc. pour $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3$: C 64,43; H 7,38; N 28,19%; trouvé: C 64,58; H 7,28; N 28,14%.

(b) Hydrazone 2b

Dans les mêmes conditions on isole **3b** ($F = 135^\circ\text{C}$ avec décomposition). Composé **3b**, $\text{rnm } ^1\text{H}$: 1,60 (s, 6H, Me₂C); 2,14 et 2,52 (s, 3H et s, 6H pour les Me du mésitylène); 6,66 (s, 2H, mésitylène); 8,93 (s, 3H, NH₃); $\text{rnm } ^{13}\text{C}$: 20,72; 23,12 et 23,61 (Me en *para*, 2 Me en *ortho* du mésitylène et Me₂C); 81,73 (Me₂CH) et les C aromatiques. Le traitement à Et_3N donne **4b** avec un rendement de 56% par rapport à **2b** après distillation au four tubulaire; Eb 10^{-2} Torr = 80°C). Composé **4b**, $\text{rnm } ^1\text{H}$: 1,44 (s, 6H, Me₂C); 2,13 (s, large, 2H, NH₃); $\text{rnm } ^{13}\text{C}$: 26,75 (Me₂C); 80,30 (Me₂C) et les C aromatiques. Spectrographie de masse: $m/e = 163$ (M^+); $m/e = 106$ (Ph-N=NH^+); $m/e = 58$ ($\text{Me}_2\text{C=NH}_2^+$); uv (*n*-heptane): $\lambda_{\text{max}} = 256$ nm, $\epsilon_{\text{max}} = 4990$. Anal. calc. pour $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3$: C 66,26; H 7,97; N 25,77%; trouvé: C 66,25; H 8,15; N 25,60%.

(c) Hydrazone 2c

Formation quantitative du sel **3c**, $F = 120^\circ\text{C}$ (avec décomposition). Composé **3c**, $\text{rnm } ^1\text{H}$: 1,59 (s, 6H, Me₂C); 2,22 et 2,53 (s, 3H, s, 6H, Me du mésitylène); 3,93 (s, 3H, CO₂Me); 6,82 (s, 2H, H du mésitylène) et 9,00 (s, large, 3H, NH₃). Composé **4c** (Rdt = 70% par rapport à **2c**, non distillé); $\text{rnm } ^1\text{H}$: 1,43 (s, 6H, Me₂C); 1,82 (s, large, 2H, NH₃); 4,00 (s, 3H, CO₂Me); uv (10% $\text{CHCl}_3/90\%$ *n*-heptane): $\lambda_{\text{max}} = 230$ nm, $\epsilon_{\text{max}} = 2250$. Les résultats de l'analyse élémentaire de **3c** et **4c** ne sont pas satisfaisants en raison de l'instabilité des produits.

(d) Hydrazone 2d

Dans ce cas on n'observe pas la formation de **3d** et le traitement à la triéthylamine est effectué sur la solution étherée. On obtient ainsi l'oxime **6** ($F = 96^\circ\text{C}$) avec un rendement quantitatif.

(e) Hydrazone 2e

La précipitation du sel **3e** n'est pas observée et après traitement à Et_3N on note la précipitation quantitative de **5** et le spectre de $\text{rnm } ^1\text{H}$ du mélange réactionnel brut révèle l'existence de l'hydrazone **2e** et de 10% d'un deuxième composé, qui pourrait être **4e** (q, 5,28 ppm), ce produit n'a pas pu être isolé à l'état pur.

3. Tautomérie azocomposé-hydrazone

Comme nous l'avons signalé, **4a** se transforme quantitative-

ment en **7a** en deux semaines sous azote à l'abri de la lumière, sans solvant. Composé **7a** ($F = 100^\circ\text{C}$, éther/*n*-hexane) est caractérisé par comparaison avec les données de la littérature relatives au chlorhydrate (5): $F = 119\text{--}122^\circ\text{C}$; $\text{rnm } ^1\text{H}$: 1,79 (s, 3H, Me); 5,0 (s, large échange D_2O , 3H, NH et NH_2). Spectrographie de masse: $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3$; $m/e = 149$ (M^+); $m/e = 132$ ($\text{MeC}=\text{N}=\text{N}-\text{PH}^+$); $m/e = 91$ ($\text{Ph}-\text{N}^+$).

4. Evolution thermique de **4a**

A l'ébullition du benzène durant 24 h, **4a** se transforme avec un rendement pratiquement quantitatif en diméthyl-3,5 phényl-1 triazole-1,2,4 de formule **8a** ($\text{Eb } 2 \times 10^{-2}$ Torr = $110\text{--}120^\circ\text{C}$ au four tubulaire) isolé sous forme cristalline après passage au chlorhydrate et relargage; $F = 46^\circ\text{C}$ (littérature (6) $F = 48^\circ\text{C}$ après sublimation). Composé **8a**, $\text{rnm } ^1\text{H}$: 2,35 et 2,39 (2s, 3H et 3H, Me en 3 et 5); 7,33 (s, 5H, protons aromatiques); $\text{rnm }^{13}\text{C}$: 12,96 et 13,59 (Me en 3 et 5); 152,34 et 159,96 (C—Me en 3 et 5) et C aromatiques. Spectrographie de masse: $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3$; $m/e = 173$ (M^+); $m/e = 132$ ($\text{Ph}-\text{N}=\text{N}=\text{C}-\text{Me}^+$); (M^+-MeCN); $m/e = 91$ ($\text{PH}-\text{N}^+$).

La réaction en présence d'inhibiteur de réaction radicalaire est effectuée en présence de 5% de *para* tertibutylcatéchol durant 24 h au reflux du benzène.

Par réaction de **4a** sur une quantité équimoléculaire d'imine $\text{PhCH}=\text{N}-\text{Me}$ durant 48 h au reflux du benzène sous azote on obtient, avec un rendement pratiquement quantitatif (à la précision de la rnm), le triazole **11** cristallisé après passage au chlorhydrate ($F = 180^\circ\text{C}$) et relargage à la soude; $F = 92^\circ\text{C}$. Composé **11**, $\text{rnm } ^1\text{H}$: 2,51 (s, 3H, Me) et 7,36 (s, 10H, ArH). Spectrographie de masse: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3$; $m/e = 235$ (M^+); $m/e = 132$ ($\text{M}^+-\text{Ph}-\text{CN}$); $m/e = 91$ ($\text{Ph}-\text{N}^+$). *Anal. calc.* pour

chlorhydrate $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{Cl}$: C 66,30; H 5,16; N 15,47; Cl 13,07%; trouvé: C 66,23; H 5,19; N 15,47; Cl 13,11%.

5. Condensation de **4a** avec les aldéhydes

La condensation des aldéhydes est réalisée dans le chloroforme à température ambiante, les réactifs étant en proportions équimoléculaires.

(a) Acétaldéhyde *MeCHO*

On obtient, avec un rendement pratiquement quantitatif, le triazole **8a** déjà formé par thermolyse de l'amino azocomposé **4a**.

(b) Benzaldéhyde *PhCHO*

Dans les mêmes conditions, après 12 h à température ambiante, on caractérise par $\text{rnm } ^1\text{H}$ l'imine **12**, non isolée; $\text{rnm } ^1\text{H}$: 1,64 (d, 3H, Me); 5,06 (q, 1H, *MeCH*); 8,45 (s, 1H, *CH*). Après 48 h, la triazoline **10** ($F = 116^\circ\text{C}$) est isolée et recristallisée dans le mélange éther/*n*-pentane; $\text{rnm } ^1\text{H}$: 1,93 (s, 3H, Me); 5,95 (s, 1H, *CH*). Ce composé n'a pas pu être analysé en raison de son oxydation rapide en triazole. Après 7 jours à température ambiante, on obtient quantitativement le triazole **11** déjà décrit précédemment.

1. Y. TAMURA, J. MINAMIKAWA et M. IKEDA. *Synthesis*, 1 (1977).
2. J. STREITH et C. FIZET. *Tetrahedron Lett.* 3297, 1977.
3. A. J. BELLAMY et R. D. GUTHRIE. *J. Chem. Soc.* 3528 (1965), et réf. citées.
4. D. G. NEILSON, R. ROGER, J. W. M. HEATLIE et L. R. NEWLANDS. *Chem. Rev.* 70, 151 (1970).
5. D. JERCHER et H. FISCHER. *Ann.* 574, 85 (1951).
6. A. A. KOMZAK et J. B. POLYA. *J. Appl. Chem.* 666 (1952).