

CYCLOADDITION D'AZIDES AUX SELS DE NITRILIUM; OBTENTION DE SELS DE TETRAZOLIUM ET DE TETRAZOLINES

BERTRAND CARBONI* et ROBERT CARRIÉ

Groupe de Recherches de Physicochimie Structurale, E.R.A. C.N.R.S. 389, Université de Rennes 1,
 35042 Rennes Cedex, France

(Received in France 11 July 1983)

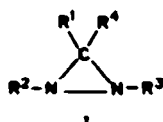
Résumé—La réaction de sels de nitrilium avec les azides permet de préparer avec des rendements satisfaisants les sels de tétrazolium 1,4,5 substitués par des groupements alkyles ou aryles. Le mécanisme de cette réaction est analysé. La réduction ou l'alkylation de ces sels de tétrazolium conduit aux tétrazolines tri ou tétra substituées correspondantes.

Abstract—The reaction of nitrilium salts with azides allows the synthesis with good yields of 1,4,5-alkyl or -aryl-substituted tetrazolium salts. The mechanism of this reaction is discussed. Reduction or alkylation of these tetrazolium salts leads to the corresponding tri- or tetra-substituted tetrazolines.

Les méthodes d'obtention actuellement connues des diaziridines 1 diversement substituées:

(a) Réaction d'une imine et d'un agent d'amination électrophile;¹

(b) Addition d'une amine à une N-chloroimine,² sont efficaces seulement lorsque R¹ à R⁴ = H ou alkyle. Dans de nombreux cas leur préparation s'avère délicate, voire impossible.³



d'obtention de diaziridines par photolyse de tétrazolines. Quant à la thermolyse, elle ne fait l'objet que d'une brève remarque¹⁰ indiquant que seule la rétro-cycloaddition de l'azide est alors observée.

L'objet de ce travail est de décrire une méthode générale et efficace de synthèse de tétrazolines, pré-curseurs potentiels des diaziridines 1. La préparation de ces tétrazolines a été réalisée selon le schéma 1.

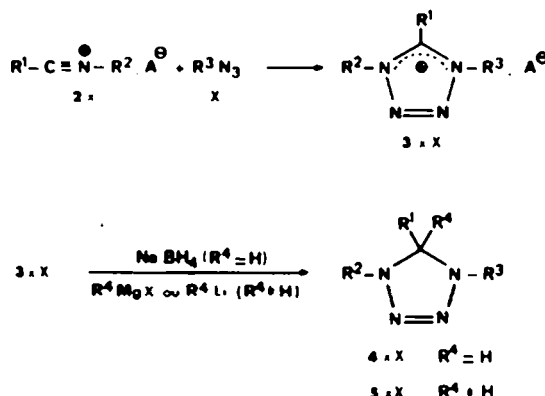
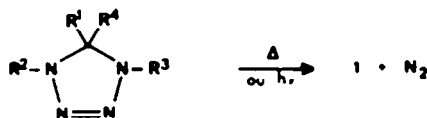


Schéma 1.

Si la synthèse des diaziridines portant un groupe-ment phényle sur le carbone a été décrite (voie (a)),^{4,5} l'introduction d'un substituant phényle sur l'azote s'est avérée impossible, l'addition aux imines N-arylées conduisant alors à des hydrazones ou des nitrones.⁵⁻⁷

Les autres synthèses décrites dans la littérature^{3,8} restent ponctuelles. La décomposition thermique ou photochimique de tétrazolines nous a semblé susceptible d'ouvrir une voie d'accès générale aux diaziridines 1.



En effet, il est bien connu que la thermolyse ou la photolyse des pyrazolines et des triazolines conduit le plus souvent aux cyclopropanes et aziridines corres-pondants. Les travaux d'Isida *et al.*⁹ confirment d'ail-leurs (pour trois composés uniquement) la possibilité

Quast et Bieber¹¹ donnent deux exemples d'addition des azides aux sels de nitrilium 2. Ce-pendant, il convenait de vérifier la généralité de cette réaction, de discuter sa régiosélectivité, d'établir la structure du sel 3 et de préciser le mécanisme réac-tionnel. Les sels de tétrazolium ainsi préparés sont facilement transformés en tétrazolines, soit par réduction¹⁰ (composés 4), soit par réaction avec un organomagnésien ou lithien (composé 5).

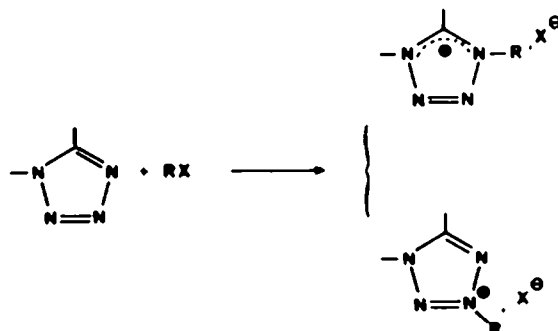
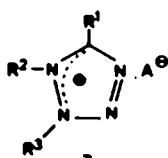
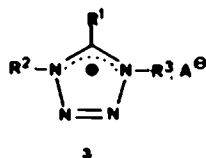
Le comportement thermique et photochimique des tétrazolines s'est avéré relativement complexe et a nécessité une étude expérimentale et théorique qui fera l'objet d'un autre mémoire.

Tableau 2. Sels de tétrazolium 3

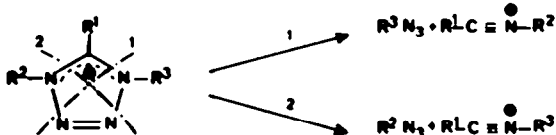
Composés	R ¹	R ²	R ³	A	Durée	temp.	solvant	Rdt (%)
3aA	Me	Me	Me	FSO ₃	3 h	amb.	(¹)	80
3a'A	Me	Me	Me	SbCl ₆	3 h	amb.	(¹)	80
3aB	Me	Me	CH ₂ Ph	FSO ₃	12 h	amb.	(¹)	71
3aC	Me	Me	Ph	FSO ₃	2 h	70°	(¹)	10 (²)
3bD	Me	Et	Et	FSO ₃	3 h	amb.	(¹)	58
3cB	cyclohexyle	Me	CH ₂ Ph	FSO ₃	12 h	amb.	(¹)	60
3dB	tBu	Me	CH ₂ Ph	FSO ₃	30 h	60°	(¹)	60
3eA	Ph	Me	Me	FSO ₃	12 h	amb.	(¹)	75
3eB	Ph	Me	CH ₂ Ph	FSO ₃	12 h	amb.	(¹)	70
3fD	Ph	Et	Et	FSO ₃	12 h	amb.	(¹)	55
3f'D	Ph	Et	Et	SbCl ₆	12 h	amb.	(¹)	55
3g'A	Ph	Ph	Me	BF ₄	12 h	amb.	(¹)	53
3g'B	Ph	Ph	CH ₂ Ph	SbCl ₆	12 h	amb.	(¹)	78
3g'C	Ph	Ph	Ph	SbCl ₆	24 h	40°	(¹)	65
							(¹)	52

¹MeCN²L'analyse (RMN ¹H) du produit brut de la réaction montre que 25% de 2a sont transformés en 3aC.³ClCH₂CH₂Cl.*Structures des sels obtenus. Orientation de l'addition*

La réaction est régiospécifique. On peut *a priori* obtenir l'un des deux isomères ci-dessous, suivant le sens d'addition de l'azide.



Lorsque R² = R³ (Me ou Et), l'existence en RMN ¹H et ¹³C de deux groupements R² et R³ équivalents montre que le sel obtenu a la structure 3. De façon plus générale, le comportement des sels de tétrazolium en spectrométrie de masse confirme cette hypothèse dans les cas où R² ≠ R³. En effet l'étude en haute résolution et l'utilisation de la technique MIKE mettent en évidence une double rétrocycloaddition avec formation de deux sels de nitrilium et de deux azides (coupure 1 ou 2). La structure 7 ne permet pas de telles coupures, en particulier la formation de R²N₃ et R¹-C≡N-R³.



Nous avons effectué une étude détaillée de la fragmentation sous l'impact électronique des tétrazoles et des sels de tétrazolium. Ce travail fait l'objet d'un autre mémoire.¹⁹

La synthèse des sels 1,4,5 trisubstitués par cycloaddition d'azides aux sels de nitrilium permet d'obtenir de façon univoque des composés substitués par des groupements variés alkyle ou aryle. Les sels 3 étaient précédemment obtenus après quaternisation de tétrazoles 1,5.²⁰⁻²³

Cette méthode présente deux inconvénients: (i) le choix de R est limité et en particulier lorsque R = Ar

la réaction n'est pas possible. (ii) il existe en général deux sites d'alkylation, en position 3 ou 4.^{20,21} Les proportions des deux isomères peuvent être modifiées, dans une certaine limite, par le choix du réactif, du solvant et les conditions opératoires.¹¹

Réactivité comparée des sels de nitrilium et des azides

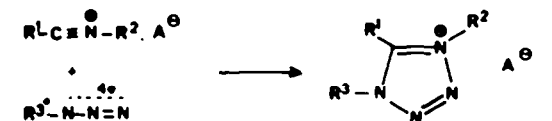
Comme on peut le constater à la lecture du Tableau 2, la nature des substituants R¹ et R² du sel de nitrilium et R³ de l'azide module la réactivité: (i) pour un sel donné 2a (R¹ = R² = Me, A = FSO₃), l'ordre de réactivité des azides est le suivant: MeN₃ > PhCH₂N₃ > PhN₃. 2a réagit de façon exothermique avec le méthylazide à température ambiante, l'addition complète du benzylazide demande douze heures à cette température et il est nécessaire de chauffer à 70° pendant deux heures avec le phénylazide. Aucune réaction n'est observée avec l'ethoxycarbonylazide après une heure et demie de chauffage à 80°; (ii) l'encombrement stérique diminue considérablement la vitesse de réaction. Alors que l'addition du benzylazide à 2a, 2c et 2e (R¹ = Me, cyclohexyle et Ph) est complète au bout de douze heures à température ambiante, dans des conditions identiques 2d n'a pratiquement pas réagi (avancement de la réaction 5%); (iii) la nature du contre anion A⁻ n'a aucune influence sur la réactivité du sel de nitrilium (addition de PhCH₂N₃ à 2f, 2f' et 2f'').

Les différents sels de tétrazolium sont caractérisés par RMN ¹H, dans certains cas à l'aide de la RMN ¹³C et de spectrométrie de masse. Les données spec-

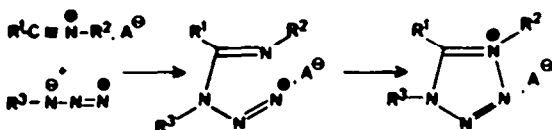
troscopiques sont en accord avec la littérature,^{20,21,24} en particulier le déplacement chimique du carbone cyclique des sels de tétrazolium 3aA, 3eA et 3g'C, respectivement 153.8, 152.6 et 151.9 ppm. La nature du contre anion (comparaison de 3fD, 3f'D et 3f''D avec respectivement A = FSO₃⁻, SbCl₆⁻ et BF₄⁻) ne modifie pratiquement pas le spectre de RMN ¹H de ces sels.

Discussion sur le mécanisme de la réaction

La cycloaddition d'un azide à un sel de nitrilium peut s'effectuer, soit en une étape (processus concerté), soit en deux étapes (addition nucléophile de



l'azide, puis cyclisation). Etant donné le caractère très fortement électrophile des sels de nitrilium et les propriétés nucléophiles connues des azides, le deuxième processus paraît plus vraisemblable. Il explique



les observations expérimentales faites lors de l'étude de la réaction du sel 2a avec le phénylazide dans l'acétonitrile. Le mécanisme suivant est proposé (Schéma 2).

L'analyse du produit brut (RMN, ¹H) montre que 50% de l'azide ont réagi donnant un mélange de 3aC et de 10 (3aC/10: 1/1). Une partie du sel de nitrilium s'est décomposée thermiquement.

L'addition du phénylazide au sel de nitrilium 2a conduit à l'intermédiaire 8 qui évolue selon deux voies compétitives. On observe d'une part, la formation du sel de tétrazolium attendu 3aC (voie α); d'autre part, la substitution nucléophile de FSO₃⁻ sur le noyau aromatique de 8 avec départ d'azote (voie β). L'amidine 9 joue le rôle de base vis à vis du sel de nitrilium 2a présent dans le milieu et conduit au sel d'amidinium 10 qu'il n'a pas été possible d'isoler.

Le passage 8 à 9 est compatible avec les données de la littérature. Décrivant la synthèse de la quinazoline-2 de formule 11 (Schéma 3) Kreher et Bergmann²⁵ donnent un exemple de réaction (intramoléculaire) entre un azide et un sel de nitrilium avec élimination d'azote.

Par ailleurs Stevens²⁶ a montré que la phénylhydroxylamine était transformée en aniline 12 en présence d'acide fluorosulfonique. Nous avons vérifié que cet acide réagit avec le phénylazide pour donner la même aniline 12.

Structure du composé 10

Traité par NaBH₄, le produit brut de la réaction entre le phényl azide et 2a donne, après chromatographie, la tétrazoline 4aC et l'amidine 9 dont la structure est déterminée à l'aide de ses caractéristiques spectroscopiques (Partie expérimentale).

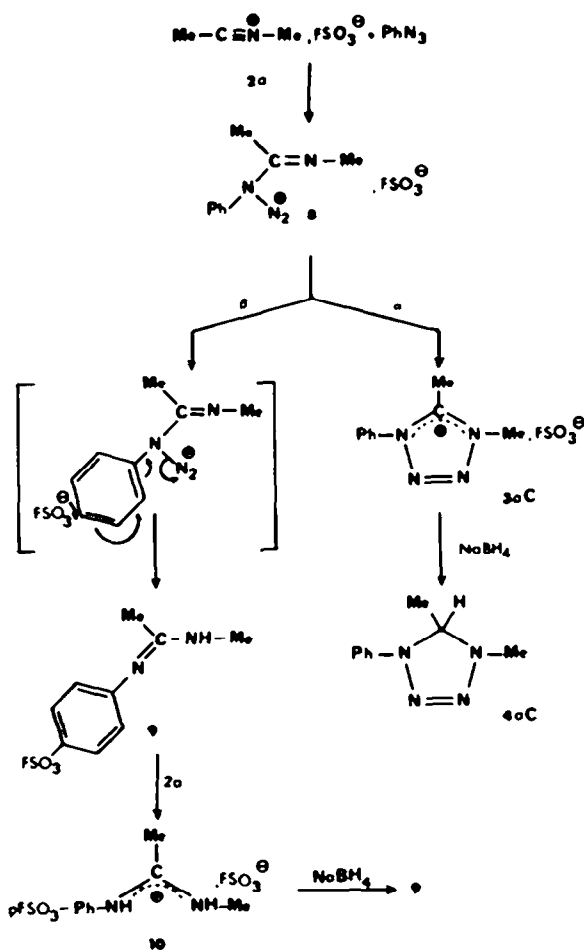


Schéma 2.

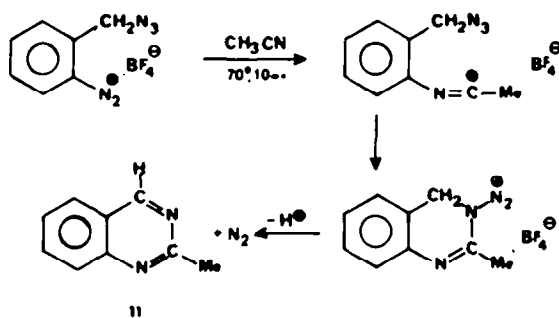
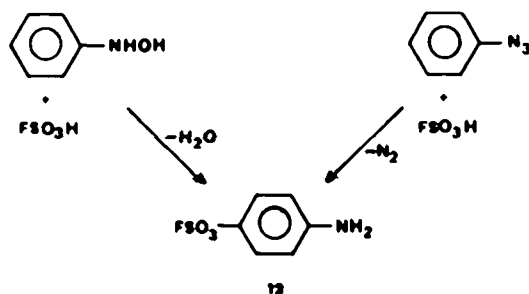


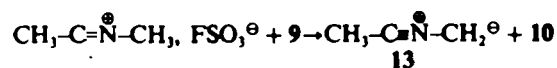
Schéma 3.



La protonation de 9 par addition de $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ donne le sel d'amidinium attendu, différent de 10 par la nature du contre anion. La RMN ^1H (solvant CD_3CN) met en évidence la présence de deux isomères géométriques²⁷ dont les caractéristiques sont les suivantes:

δ , 1^{er} isomère: 2.10 ($\text{CH}_3\text{-C}$, s);
3.00 ($\text{CH}_3\text{-N}$, d); 7.47 (H aromatiques)
2^{ème} isomère: 2.33 ($\text{CH}_3\text{-C}$, s);
2.92 ($\text{CH}_3\text{-N}$, d); 7.47 (H aromatiques)

Ces mêmes signaux apparaissent effectivement dans les spectres du produit brut des réactions (i) entre 2a et PhN_3 (partiellement masqué dans la région 2.85 à 3.05 ppm) (ii) entre 9 et 2a, l'amidine 9 jouant alors le rôle de base.



Dans ce dernier cas, si l'on traite le produit obtenu par le borohydrure de sodium l'amidine 9 est régénérée.

Remarques

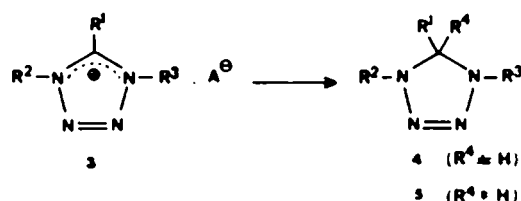
(1) Maintenu à 70° en solution dans CH_3CN le sel de nitrilium 2a se dégrade partiellement. Les signaux des produits d'évolution (RMN ^1H) se retrouvent dans le spectre du produit brut de la réaction de 2a avec le phénylazide.

(2) Nous avons vérifié (RMN ^1H , partie expérimentale) que le traitement du sel de nitrilium 2a par le N-diisopropyl N-éthylamine, base peu nucléophile, conduisait à l'amine protonée et à des produits que nous n'avons pas identifiés (massif complexe en RMN). Les tentatives de piégeage de l'ylure de nitrile 13 à l'aide de l'acétylène dicarboxylate de méthyle ont échoué.

(3) L'absence d'évolution selon la voie β (Schéma 2), pour laquelle la substitution nucléophile FSO_3^- est assistée par le départ d'azote, n'est évidemment pas observée pour les méthyl et benzylazide.

3. PREPARATION DE TÉTRAZOLINES TRI OU TÉTRASUBSTITUÉES

Les sels de tétrazolium précédemment préparés sont aisément réduits, alkylés ou arylés pour donner les tétrazolines 4 ou 5. Si la réduction des sels 3 avait déjà été décrite par Isida *et al.*¹⁰ leur comportement vis à vis des organomagnésiens et organolithiens n'était pas connu dans la littérature. Ces réactions constituent les seules voies d'accès aux tétrazolines.



Tétrazolines trisubstituées 4

La méthode décrite par Isida *et al.*¹⁰ (réduction du sel de tétrazolium dans l'éthanol à 95% à l'aide du borohydrure de sodium) est généralement utilisée. Les tétrazolines 4 sont obtenues avec de bons rendements (Tableau 3).

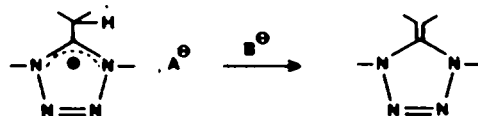
Deux modifications ont toutefois été apportées. D'une part, l'utilisation d'un excès beaucoup plus important de borohydrure de sodium (25 équivalents au lieu de 5) dans le cas des hexachloroantimoniates de tétrazolium; d'autre part, l'emploi de l'hydruure double de lithium et d'aluminium pour la réduction de 3aA ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{A} = \text{FSO}_3$). L'isolement de la tétrazoline 4aA ne peut être effectué dans les conditions expérimentales habituelles.¹⁰

Tétrazolines tétrasubstituées 5

Nous avons montré que la réaction des organomagnésiens ou organolithiens permettait l'obtention des tétrazolines 5 avec des rendements satisfaisants (Tableau 4).

En règle générale on utilise un excès d'organométallique: 1,1 équivalents lorsque l'anion est un fluorosulfonate, 7 équivalents pour un hexachloroantimoniate.

Lorsque le sel de tétrazolium porte un proton acide en α du cycle, Quast et Bieber²⁸ ont signalé la formation de méthylène tétrazoline en présence d'une base.



Il n'est donc pas surprenant que la tétrazoline 5 ($\text{R}^1 = \text{Me}$) soit obtenue avec un rendement médiocre à partir du sel de tétrazolium 3bD. Les tétrazolines présentent des caractéristiques spectroscopiques RMN ^1H et ^{13}C compatibles avec leur structure (voir partie expérimentale). Un essai de mise en évidence de l'inversion de l'azote ou d'un équilibre conformationnel du cycle 4eA a été tenté sans succès.

Tableau 3. Tétrazolines trisubstituées 4

Tétrazolines	R ¹	R ²	R ³	Rdt (%)
4aA	Me	Me	Me	45
4aB	Me	Me	CH_2Ph	70
4aC	Me	Me	Ph	80
4cB	cyclohexyle	Me	CH_2Ph	53
4dB	tBu	Me	CH_2Ph	65
4eA	Ph	Me	Me	80
4eB	Ph	Me	CH_2Ph	85
4gA	Ph	Ph	Me	75
4gB	Ph	Ph	CH_2Ph	90
4gC	Ph	Ph	Ph	40

Tableau 4. Tétrazolines tétrasubstituées 5

Sel de départ	Réactif	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Rdt (%)
3bD	MeLi	Me	Et	Et	Et	25
3dA	MeLi	Ph	Me	Me	Me	80
3dA	PhLi	Ph	Me	Me	Ph	75
3dA	CH ₂ =CHMgBr	Ph	Me	Me	-CH=CH ₂	65
3dA	Ph-C≡C-Li	Ph	Me	Me	-C≡C-Ph	60
3dB	MeLi	Ph	Me	CH ₂ Ph	Me	70
3'A	MeLi	Ph	Ph	Me	Me	80
3'A	PhLi	Ph	Ph	Me	Ph	71
3'C	MeLi	Ph	Ph	Ph	Me	48

Même à -100°, on n'observe toujours qu'un seul signal en RMN ¹H pour les deux groupements méthyles liés aux azotes cycliques.

CONCLUSION

Le présent mémoire décrit une méthode générale d'obtention de tétrazolines, diaziridines potentielles substituées sur le carbone ou les azotes cycliques par des groupements alkyles ou aryles.

L'étude du mécanisme de la réaction montre que la réaction des azides avec les sels de nitrilium n'est pas concertée. Elle est régiospécifique et les sels de tétrazolium obtenus, en général avec de bons rendements, sont exclusivement substitués en 1, 4 et 5.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN protonique sont enregistrés sur un appareil JNM MH 100 (JEOL) à 100 MHz. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en p.p.m. par rapport au TMS (référence interne) et les constantes de couplage *J* en Hertz. Pour les spectres ¹³C, l'appareil à transformée de Fourier Bruker WP DS à 20, 115 MHz a été utilisé (Centre de Mesures physiques, Rennes). Les spectres I.R. ont été enregistrés avec un spectrophotomètre Perkin-Elmer 225, les échantillons sont examinés en suspension dans le nujol. Les fréquences d'absorption sont exprimées en cm⁻¹. Les points de fusion sont pris au banc chauffant Kofler. Dans le cas des sels de nitrilium, le composé, placé dans un tube scellé sous azote, est chauffé lentement au bain de mercure.

Les analyses élémentaires ont été effectuées au Service Central de Microanalyse du C.N.R.S. La détermination de la formule brute de quelque composés et l'étude de leur fragmentation sous impact électronique ont été effectuées à l'aide d'un spectrographe de masse Varian Mat 311 (Centre de Mesures Physiques, Rennes).

Toutes les manipulations impliquant les sels de nitrilium sont réalisées sous azote, avec de la verrerie préalablement séchée à la flamme sous gaz inerte.

Les nitriles et divers solvants utilisés sont distillés sur P₂O₅ et conservés sur tamis moléculaire. Le pentachlorure d'antimoine commercial est redistillé et conservé sous atmosphère d'argon; Eb₃₀ = 76°.

1. SYNTHÈSE DES SELS DE NITRILIUM

Réactifs

Les nitriles de départ, le fluorosulfonate de méthyle, les chloroformates de méthyle et d'éthyle, le SbCl₅, sont des produits commerciaux.

Le fluorosulfonate d'éthyle, l'hexachloroantimoniate et le tétrafluoroborate de triéthylxonium sont préparés respectivement selon les méthodes d'Ahmed *et al.*¹⁴ et de Meerwein *et al.*¹²

La méthode de Braun et Pinkernelle¹⁹ est utilisée pour la synthèse des iminoclorures N-éthyle ou phényle.

Obtention des sels de nitrilium (à l'exception de 2a')

Fluorosulfonates: 2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 2f. Un mélange équimoléculaire de nitrile et de fluorosulfonate de méthyle est abandonné dans des conditions de température et de durée précisées dans le Tableau 5. Le mélange prend en masse, après plusieurs lavages à l'éther anhydre, le solide est essoré. Le sel ainsi obtenu est utilisé sans purification ultérieure.

Hexachloroantimoniates 2f' et 2g'. Ils sont préparés selon la technique décrite par Klages et Grill.¹²

Tétrafluoroborate 2f''. La méthode utilisée est celle de Meerwein et collaborateurs.¹²

Reaction du chloroformate de méthyle et du complexe MeCN-SbCl₅

Préparation de 2a'. A une solution de 0.82 g (0.02 mole) d'acétonitrile dans 10 cm³ de CH₂Cl₂, on additionne lentement sous vive agitation, à une température voisine de 0°, 5.98 g (0.02 mole) de SbCl₅. Après quelques minutes, un précipité blanc apparaît. On ajoute, trente minutes plus tard, 5 cm³ d'éther de pétrole pour achever la précipitation. Le solide est essoré dans la boîte à gants, lavé avec un peu de

Tableau 5. Préparation des sels de nitrilium 2

No.	R ¹	R ²	A	Conditions expérimentales	F(°C)	Rdt (%)
2a	Me	Me	FSO ₃	MeCN, MeFSO ₃ , 5 h, amb.	123-4	75
2a'	Me	Me	SbCl ₅	MeCN, ClCO ₂ Me, SbCl ₅ , 4 h, amb.	176-8	70
2b	Me	Me	Et	MeCN, EtFSO ₃ , 30 mn, 60°	84-5	60
2c	Cyclohexyle	Me	FSO ₃	Cyclohexyl-CN, MeFSO ₃ , 1 h, 40°	136-7	55
2d	tBu	Me	FSO ₃	tBuCN, MeFSO ₃ , 12 h, amb.	113-5	50
2e	Ph	Me	FSO ₃	PhCN, MeFSO ₃ , 4 h, 40°	128-30	80
2f	Ph	Et	FSO ₃	PhCN, EtFSO ₃ , 15 mn, 90°	(¹)	65
2f'	Ph	Et	SbCl ₅	Ph-C(Cl)=N-Et, SbCl ₅ , 1 h, amb.	172	75
2f''	Ph	Et	BF ₄	PhCN, (Et) ₃ O ⁺ , BF ₄ ⁻ , 3 h, 40°	90-2	58
2g	Ph	Ph	SbCl ₅	Ph-C(Cl)=N-Ph, SbCl ₅ , 1 h, amb.	176-8	70

¹ Le sel n'est pas obtenu cristallisé (aspect d'un verre).

CH₂Cl₂.MeCN→SbCl₅: m = 4.8 g. Rdt = 71%.

Ce complexe est placé en suspension dans le CH₂Cl₂ (3.4 g; 0.01 mole dans 10 cm³). On additionne lentement à -10°, 4.70 g (0.05 mole) 5 équivalents de chloroformiate de méthyle dans 5 cm³ de CH₂Cl₂. Le complexe se dissout progressivement et on observe un dégagement gazeux abondant. On abandonne sous agitation 4 h à temp ambiante. Le précipité formé au cours de la réaction est essoré, lavé plusieurs fois à l'éther anhydre avant d'être séché sous vide.

2a': m = 2.7 g. Rdt = 70%; F = 176-8°

Remarque. Le complexe MeCN→SbCl₅²⁹ peut être isolé ou non. On n'observe pas de modification sensible du rendement final.

Réaction du chloroformiate d'éthyle et du complexe benzonitrile-SbCl₅

Le complexe PhCN→SbCl₅ est préparé selon la technique décrite ci-dessus (Rdt = 70%).

A 4 g (0.01 mole) de ce complexe en suspension dans 10 cm³ de dichlorométhane, on additionne, lentement à -10°, 6.74 g (0.05 mole) de chloroformiate d'éthyle (5 équivalents) dans la même quantité de solvant. Le solide se dissout progressivement, un dégagement gazeux régulier est observé. Après une heure à cette temp, puis 2 h à l'ambiante, un nouveau précipité est essoré et lavé plusieurs fois à l'éther. Masse obtenue: 1.2 g; 2f/6: 78/22 (RMN ¹H).

Si on remplace le dichlorométhane par l'orthodichlorobenzène (proportions identiques réactifs/solvant), on obtient, après avoir chauffé cinq minutes à 100°, 1.5 g de sel

d'iminium 6 pur. Rdt = 29%. Analyse: C₉H₁₁NSbCl₅. Calc: C, 21.47; H, 2.16; N, 2.78. Tr: C, 21.1; H, 2.2; N, 2.8%.

IR(ν): 1610 (C=N⁺).

RMN (δ, CD₃CN) ¹H: 1.58 (t, CH₃-CH₂); 4.16 (q, N-CH₂); 7.68-8.10 (m, H aromatiques); 11.53 (large, -NH-). ¹³C: 12.4 (CH₃-CH₂); 47.9 (N-CH₂); 129.7; 130.7; 131.3 et 138.0 (carbones aromatiques); 175.3 (C=N⁺).

Réaction du sel 2f, Ph-C≡N-Et, SbCl₅³⁰ avec HCl

Le sel 2f, préparé selon Klages,¹² est mis en suspension dans 20 cm³ de CH₂Cl₂. On fait alors barboter dans le mélange un courant d'acide chlorhydrique sec pendant 3 hr. Le sel formé est essoré, lavé avec un mélange CH₂Cl₂/éther (1/1). Il présente les mêmes caractéristiques RMN ¹H, ¹³C que le sel 6 isolé auparavant Rdt = 75%.

Les caractéristiques de RMN des sels 2 figurent aux Tableaux 6 (¹H) et 7 (¹³C).

2. SYNTHÈSE DE SELS DE TETRAZOLIUM

Le phénylazide est préparé selon la méthode de Linsay et Allen³¹ le benzylazide d'après Moulin,³¹ le méthylazide et l'éthylazide en se référant au procédé de Dimroth et Wislicenus.³² L'appareillage utilisé a été décrit précédemment³³ et permet de travailler en toute sécurité.

Cycloaddition du méthyl-, éthyl- et benzylazide

Le sel de nitrilium (en solution dans l'acétonitrile pour 2a et 2a', en suspension dans le dichloro 1,2 éthane pour les autres) et l'azide (un équivalent pour le benzylazide, 5 équivalents pour le méthylazide et éthylazide plus volatils, Eb = 25-35°) sont abandonnées sous agitation dans des conditions de durée et de temp décrites dans le tableau 3

Tableau 6. Caractéristiques RMN ¹H des sels 2 (δ, CD₃CN)

No.	R ¹	R ²	A	R ¹	R ²
2a	Me	Me	FSO ₃	2.84(mX ¹)	3.75(mX ¹)
2a'	Me	Me	SbCl ₆	2.83(mX ¹)	3.76(mX ¹)
2b	Me	Et	FSO ₃	2.80(mX ¹)	4.05(m) et 1.45(mX ¹)
2c	Cyclohexyle	Me	FSO ₃	3.52(m) et 1.44-2.22(mX ¹)	3.84(m)
2d	tBu	Me	FSO ₃	1.60(s)	3.85(tX ²)
2e	Ph	Me	FSO ₃	7.68-8.26(m)	4.05(s, largeX ³)
2f	Ph	Et	FSO ₃	7.75-8.43(m)	4.54(qX ³) et 1.62(t)
2f'	Ph	Et	SbCl ₆	7.74-8.44(m)	4.50(qX ³) et 1.56(t)
2f''	Ph	Et	BF ₄	7.75-8.50(m)	4.45(qX ³) et 1.65(t)
2g'	Ph	Ph	SbCl ₆	(⁴)	

¹Couplage des protons de R¹ avec ceux de R², compliqué par le couplage avec ¹⁴N, analysé dans certains cas par Lee *et al.*¹⁸

²Couplage ³J_{H-N} = 3 Hz.

³Signal élargi par le couplage avec ¹⁴N en α.

⁴Le sel 2g' réagit avec CD₃CN.

Tableau 7. Caractéristiques de RMN ¹³C des sels de nitrilium 2 (δ et J)

No.	R ¹	R ²	A	R ¹ = Me ou Ph					-C≡N-		R ² = Me ou Et	
				δ _{CH¹}	ou	δ _{C¹}	δ _{C²}	δ _{C³}	δ	J _{CN}	J _{CN}	δ = N - C
2a(¹)	Me	Me	FSO ₃	2.7					108.2	47	7	30.5
2e(¹)	Ph	Me	FSO ₃			102.5	135.6	130.4	106.0	44	(³)	31.4
2f(²)	Ph	Et	SbCl ₆			103.8	136.4	131.0	106.6	43	(³)	43.7

¹Solvant SO₂ liquide/C₆D₆ 10%, -40°.

²Solvant CD₃CN.

³Signal large, le couplage avec ¹⁴N n'est pas observé.

(partie théorique). La réaction terminée, le solvant est distillé. Le résidu cristallise, si nécessaire après addition de quelques gouttes d'EtOH. Un lavage avec le minimum d'EtOH fournit un sel pur (contrôle RMN et analyse).

Cycloaddition du phénylazide

Le mélange sel de nitrilium, phénylazide (1 équivalent) et solvant est maintenu 2 h à 70° pour 2a, 24 h à 40° pour 2g. On observe rapidement l'apparition d'une coloration foncée. La réaction achevée, le solvant est distillé. L'huile obtenue est dissoute dans l'acétonitrile et traitée au noir animal.

Dans le cas de 3gC, une fois le solvant éliminé, l'addition d'éthanol provoque la cristallisation immédiate du sel.

Dans le cas de 3aA, l'huile, obtenue après élimination de l'acétonitrile, est agitée avec de l'eau. La phase aqueuse est séparée, le solvant distillé. Quelques gouttes d'éthanol

permettent d'obtenir le sel recherché sous forme de cristaux légèrement jaunes.

Les caractéristiques RMN ¹H analyses figurent aux Tableaux 8 et 9.

Obtention de l'amidine 9

Le produit brut de la réaction de 2a et du phénylazide est réduit selon le mode opératoire général décrit par la suite. L'huile obtenue est chromatographiée sur silice. Une première élution fournit la tétrazoline attendue 4aC (éluant cyclohexane-éther 4-1), une seconde élution permet d'obtenir 9 (éluant éther). F = 108°.

9. Spectrométrie de Masse: C₉H₁₁N₇FSO₃. Masse moléculaire calculée: 246.047; trouvée: 246.047. RMN ¹H (δ, CDCl₃): 1.77 (s, CH₃-C=N); 2.85 (s, NH-CH₃); 4.71 (s, large, NH); 6.78-7.26 (protons aromatiques). RMN ¹³C (δ et J, CDCl₃): 17.5 (C-CH₃, ¹J = 129); 28.5 (N-CH₃, ¹J

Tableau 8. Caractéristiques de RMN ¹H des sels 3

Composé	R ¹	R ²	R ³	A	R ¹	R ²	R ³
3aA	Me	Me	Me	FSO ₃	2.80(s)	4.16(s)	4.16(s)
3a'A	Me	Me	Me	SbCl ₆	2.89(s)	4.27(s)	4.27(s)
3aB	Me	Me	PhCH ₂	FSO ₃	3.02(s)	4.33(s)	5.92(s) et 7.37-7.50(m)
3aC	Me	Me	Ph	FSO ₃	2.81(s)	4.29(s)	7.76(s)
3bD	Me	Et	Et	FSO ₃	2.78(s)	4.48(q)	et 1.57(t)
3cB	Cyclohexyle	Me	PhCH ₂	FSO ₃	3.52(m) et 1.26-1.95(m)	4.36(s)	5.94(s)
3dB	tBu	Me	PhCH ₂	FSO ₃	1.65(s)	4.48(s)	5.36(s) et 7.23-7.42(m)
3eA	Ph	Me	Me	FSO ₃	7.84(s)	4.18(s)	4.18(s)
3fB	Ph	Me	PhCH ₂	FSO ₃	7.37-7.95(m)	4.18(s)	5.73(s) et 7.37-7.95(m)
3fD	Ph	Et	Et	FSO ₃	7.77(s)	4.45(q)	et 1.56(t)
3f'D	Ph	Et	Et	SbCl ₆	7.70-7.98(m)	4.54(q)	et 1.61(t)
3f''D	Ph	Et	Et	BF ₄	7.80(s)	4.45(q)	et 1.53(t)
3g'A	Ph	Ph	Me	SbCl ₆	7.59-7.76(m)		4.36(m)
3g'B	Ph	Ph	PhCH ₂	SbCl ₆	7.16-7.65(m)		5.85(s)
3g'C	Ph	Ph	Ph	SbCl ₆			7.45-7.72(m)

Tableau 9. Analyse des sels 3

Composé	F(°C)	Formule brute	Analyse élémentaire (spectrométrie de masse)					
			% calculé (masse calculée)			% trouvé (masse trouvée)		
			C	H	N	C	H	N
3aA	155-8	C ₉ H ₉ N ₄ FSO ₃	22.60	4.27	26.49	22.99	4.59	26.11
3a'A	215-7	C ₉ H ₉ N ₄ SbCl ₆	10.72	2.02	12.55	10.64	2.02	12.57
3aB	huile	C ₉ H ₁₁ N ₄ FSO ₃						
3aC	142	C ₉ H ₁₁ N ₄ FSO ₃	39.38	4.04	20.46	39.92	4.14	20.73
3bD	118-9	C ₉ H ₁₃ N ₄ FSO ₃		141.114 ^a			141.113 ^a	
3cB	128-9	C ₁₃ H ₉ N ₄ ClO ₄						
3dB	huile	C ₁₃ H ₁₉ N ₄ ClO ₄						
3eA	145-8	C ₉ H ₉ N ₄ FSO ₃	39.38	4.04	20.46	39.51	4.15	20.34
3eB	135	C ₁₃ H ₁₃ N ₄ FSO ₃	51.39	4.31	16.05	51.45	4.53	16.10
3fD	165-7	C ₁₁ H ₁₃ N ₄ FSO ₃		203, 129 ^a			203, 130 ^a	
3f'D	204	C ₁₁ H ₁₃ N ₄ SbCl ₆		203, 129 ^a			203, 130 ^a	
3f''D	130	C ₉ H ₉ N ₄ BF ₄		203, 129 ^a			203, 130 ^a	
3g'A	176	C ₁₄ H ₁₃ N ₄ SbCl ₆	29.39	2.29	9.79	29.24	2.17	9.81
3g'B	156	C ₂₀ H ₁₇ N ₄ SbCl ₆	38.10	2.88	8.46	38.20	2.83	8.51
3g'C	172	C ₁₉ H ₁₇ N ₄ SbCl ₆						
3a''B	71	C ₉ H ₁₁ N ₄ ClO ₄	41.59	4.57	19.42	41.46	4.59	19.18
3b''B	139-40	C ₉ H ₁₃ N ₄ ClO ₄	50.52	5.93	15.78	50.40	5.98	15.83
3c''B	123	C ₁₃ H ₁₉ N ₄ ClO ₄	47.17	5.75	17.00	46.94	5.84	16.95

^aLes sels 3aB, 3bB et 3cB ont été analysés sous forme de perchlorate qui prennent les numéros 3a''B, 3b''B et 3c''B. Par addition d'acide perchlorique à 40% à une solution aqueuse proche de la saturation de fluorosulfonate, on provoque la cristallisation du perchlorate recherché.

^aMasse de l'ion tétrazolium.

= 136); 121.2; 123.8; 145.2 et 152.6 (carbones aromatiques); 156.9 (C=N).

Synthèse du fluorosulfonate d'amino-4 phényle

1.19 g (10^{-2} mole) de phénylazide en solution dans 5 cm³ de dichlorométhane anhydre sont ajoutées, très lentement et à -20° , à 5.3 g ($5.3 \cdot 10^{-2}$ mole, 3 cm³) d'acide fluorosulfonique dans la même quantité de solvant. La solution brunit rapidement. On laisse la temp revenir à l'ambiante. Le mélange est alors versé dans l'eau. Après passage en milieu basique, il est épuisé au CH₂Cl₂. La distillation du solvant fournit 950 mg de produit brut. Un simple traitement au noir animal permet d'obtenir l'aniline 12 pure; m = 765 mg, Rdt = 40%, F = $39-40^{\circ}$.²⁴

Protonation de l'amidine 9

L'étude de la protonation de l'amidine 9 est réalisée dans un tube RMN ¹H. On introduit dans le tube une solution d'amidine 9 dans CD₃CN, 123 mg (5×10^{-4} mole) pour 0.25 cm³ de solvant. On ajoute par l'intermédiaire d'une seringue 1 équiv d'acide trifluoroacétique, 57 mg soit 38 µl, le tube étant plongé dans un bain de glace. On enregistre alors le spectre RMN de la solution ainsi obtenue.

Réaction du sel 2a et de l'amidine 9. Réduction du produit brut.

1.55 g de fluorosulfonate de N-méthylacétonitrilium 2a (10^{-2} mole) sont mis en suspension dans 20 cm³ de dichloro-1,2 éthane anhydre. Après avoir refroidi à 0° , on coule, goutte à goutte, sous vive agitation, une solution d'amidine 9 dans le même solvant, 2.45 g (10^{-2} mole) pour 10 cm³ de dichloro-1,2 éthane. On laisse la temp revenir à l'ambiante, puis, après 1 h, le solvant est distillé sous pression réduite. On obtient ainsi 4.2 g d'une huile marron.

Cette huile est réduite selon la technique utilisée dans le cas des sels de tétrazolium. On isole ainsi, après traitement habituel, 1.5 g de cristaux, F = 106° . L'analyse RMN ¹H montre qu'il s'agit d'amidine 9 pratiquement pur.

Réaction du sel 2a et de la N-diisopropyl N-éthylamine

La réaction est réalisée dans un tube RMN ¹H. A une solution de 160 mg de sel de nitrilium 2a dans 0.25 cm³ de CD₃CN anhydre, que l'on a introduit sous azote dans un tube RMN équipé d'un septum, on ajoute par l'intermédiaire d'une seringue 130 mg, soit 175 µl (1 équiv) de N-diisopropyl N-éthylamine. La solution se colore en brun. On enregistre le spectre RMN ¹H:

RMN ¹H (δ , CD₃CN) 1.33 (d); 1.34 (t); 3.00 à 3.96 (massif).

L'amine protonée par CF₃CO₂H (de façon identique à celle décrite ci-dessus pour 9) donne les mêmes signaux. Le spectre du produit de la réaction de 2a avec la N-diisopropyl N-éthylamine présente en outre des signaux entre 2.03 et 3.00 ppm, vraisemblablement attribuables aux composés résultant de l'évolution de l'ylure de nitrile 13 dans les conditions de la réaction.

Le spectre de RMN ¹H de la N-diisopropyl N-éthylamine présente les caractéristiques suivantes: δ (CD₃CN): 0.92 (t); 0.97 (d); 2.47 (quadruplet); 3.00 (quintuplet).

3. SYNTHÈSE DE TÉTRAZOLINES

Tétrazolines trisubstituées

Réduction à l'aide de borohydrure de sodium. Nous avons utilisé le mode opératoire décrit par Isida *et al.*¹⁰ le sel de tétrazolium (0.002 mole) est mis en suspension dans 20 cm³ EtOH à 95%. On ajoute alors, par petites fractions et sous vive agitation, le NaBH₄ (5 équivalents pour A = FSO₃, BF₄ ou ClO₄, 25 pour A = SbCl₆). Après 5 h à temp ambiante, l'éthanol est distillé à l'évaporateur rotatif en évitant de chauffer, puis 20 cm³ d'eau sont ajoutés au résidu. Après extraction au CH₂Cl₂, séchage sur sulfate de sodium et distillation du solvant, on obtient soit des cristaux qui sont

recristallisés dans un mélange éther-cyclohexane, soit une huile qui est distillée sous pression réduite.

Réduction par l'hydruure double de lithium et d'aluminium. Le sel 3a (5×10^{-3} mole) est additionné par petites fractions à une suspension de LiAlH₄ (1 équiv) dans 30 cm³ d'éther anhydre. Le mélange est agité pendant 2 h à temp ambiante. Après addition très lente de 5 cm³ d'eau puis d'1 cm³ de soude, la phase aqueuse est épuisée à l'éther. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, et l'élimination du solvant donne 300 mg d'huile incolore, qui est distillée au four rotatif: m = 225 mg, Rdt = 45%, Eb₁₀₋₁ = 25° .

Tétrazolines tétrasubstituées

Mode opératoire général. Le sel de tétrazolium est placé en suspension dans l'éther anhydre, 0.002 mole pour 30 cm³ de solvant. Après avoir amené la temp à 5° à l'aide d'un bain de glace, on coule goutte à goutte la solution d'organométallique (1.1 équiv pour un fluorosulfonate, 7 équivalents pour un hexachlorantimoniate). On maintient sous vive agitation 5 h à temp ambiante. Après hydrolyse, la phase aqueuse est épuisée au CH₂Cl₂. Une fois séchée sur Na₂SO₄, on élimine le solvant sous pression réduite. L'huile obtenue est alors chromatographiée sur silice, éluant cyclohexane-acétate d'éthyle (4-1). Dans le cas des fluorosulfonates, on obtient directement la tétrazoline cristallisée, qui peut être recristallisée dans un mélange cyclohexane-éther.

Les caractéristiques de RMN ¹H et analyses de tétrazolines 4 et 5 figurent aux Tableaux 10 et 11.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹E. Schmitz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **3**, 333 (1964).
- ²K. W. Eichenhofer et R. Schliebs, *Brevet allemand* No. 2338761 (1975).
- ³E. Schmitz, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 2, p. 83 (1963), Vol. 24, p. 104 (1979). Academic Press, New York.
- ⁴M. T. H. Liu et K. Ramakrishnan, *J. Org. Chem.* **42**, 3450 (1977).
- ⁵A. Nabeya, Y. Tamura, T. Kodama et Y. Iwakura, *J. Org. Chem.* **38**, 3758 (1973).
- ⁶Y. Tamura, J. Minamikawa et M. Ikeda, *Synthesis* **16** (1977).
- ⁷M. Abou-Gharbia et M. M. Joullie, *Ibid.* **318** (1977).
- ⁸J. A. Blair et R. J. Gardner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 485 (1972). H. W. Heine, P. G. Willard et T. R. Hoye, *J. Org. Chem.* **37**, 2980 (1972).
- ⁹T. Akiyama, T. Kitamura, T. Isida et M. Kawanisi, *Chemistry Letters*, 185 (1974).
- ¹⁰T. Isida, T. Akiyama, N. Mihara, S. Kozima et K. Sisido, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **46**, 1250 (1973).
- ¹¹H. Quast et L. Bieber, *Tetrahedron Letters*, 1485 (1976).
- ¹²H. Meerwein, P. Laasch, R. Mersch et J. Spille, *Chem. Ber.* **89**, 209 (1956). F. Klages et W. Grill, *Ann. Chem.* **594**, 21 (1955).
- ¹³F. Johnson et R. Madronero, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 6, p. 95. Academic Press, New York (1966).
- ¹⁴M. G. Ahmed, R. W. Alder, G. H. James, M. L. Sinnott et M. C. Whiting, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1533 (1968).
- ¹⁵R. Neidlein et R. Bottler, *Arch. Pharm.* **308**, 444 (1975).
- ¹⁶J. E. Gordon et G. C. Turrell, *J. Org. Chem.* **24**, 269 (1959).
- ¹⁷G. A. Olah et T. E. Kiovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 4666 (1968).
- ¹⁸L. A. Lee et J. Wheeler, *J. Org. Chem.* **37**, 497 (1972).
- ¹⁹B. Carboni, P. Guenot, P. H. Lambert et R. Carrié, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, soumis pour publication.
- ²⁰A. Konnecke et E. Lippmann, *Z. Chem.* **17**, 261 (1977).
- ²¹A. Konnecke, E. Lippmann et E. Kleinpeter, *Tetrahedron* **33**, 1399 (1977).
- ²²T. Isida, S. Kozima, K. Nabika et K. Sisido, *J. Org. Chem.* **36**, 3807 (1971).

Tableau 10. Caractéristiques RMN ¹H des tétrazolines 4 et 5

Solvant	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
b	Me	Me	Me	H	1.02(d)	2.55(s)	2.55(s)	3.12(q)(J = 4.8)
b	Me	Me	CH ₂ Ph	H	0.94(d)	2.50(s)	4.52 et 4.32(J _{AB} = 13.8) 7.05-7.25(m)	3.08(q)(J = 5.2)
b	Me	Me	Ph	H	1.05(d)	2.56(s)	6.77-7.28(m)	4.12(q)(J = 5.3)
a	cyclohexyle	Me	CH ₂ Ph	H	0.96-1.71(m)	2.53(s)	4.37 et 4.16(J _{AB} = 15) 7.05-7.25(m)	3.51(d)(J = 1.3)
b	tBu	Me	CH ₂ Ph	H	0.77(s)	2.44(s)	3.93 et 4.73(J _{AB} = 14.5) 7.12(s)	3.38(s)
a	Ph	Me	Me	H	7.36-7.46(m)	2.85(s)	2.85(s)	4.45(s)
a	Ph	Me	CH ₂ Ph	H	7.16-7.36(m)	2.75(s)	4.10 et 4.56(J _{AB} = 14.5) 7.16-7.36(m)	4.54(s)
b	Ph	Ph	Me	H	6.68-7.31(m)		2.56(s)	5.06(s)
b	Ph	Ph	CH ₂ Ph	H	6.62-7.16(m)		4.56 et 3.98(J = 14.5) 6.62-7.16(m)	5.39(s)
a	Ph	Ph	Ph	H		6.85-7.56(m)		6.32(s)
b	Me	Et	Et	Me	0.75(s)	1.21(t) et 2.76(q)		0.75(s)
a	Ph	Me	Me	Me	7.31-7.71(m)	2.85(s)	2.85(s)	1.55(s)
a	Ph	Me	Me	Ph	7.25-7.43(m)	2.85(s)	2.85(s)	7.25-7.43(m)
a	Ph	Me	Me	-CH=CH ₂	7.40(s)	2.92(s)	2.92(s)	5.34-6.27(m)
a	Ph	Me	Me	-O-C-Ph	7.33-7.95(m)	3.01(s)	3.01(s)	7.33-7.95(m)
a	Ph	Me	CH ₂ Ph	Me	7.19-7.57(m)	2.83(s)	4.24 et 4.18(J = 13.9) 7.19-7.57(m)	1.54(s)
b	Ph	Ph	Me	Me	6.74-7.50(m)		2.59(s)	1.46(s)
b	Ph	Ph	Me	Ph	6.62-7.90(m)		2.59(s)	6.62-7.90(m)
a	Ph	Ph	Ph	Me		6.90-7.71(m)		1.75(s)

*Solvant CDCl₃; ¹³C₆D₆.

Tableau 11. Analyse des tétrazolines 4 et 5

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Formule brute	F(°) ou Eb/mm Hg	Analyse élémentaire (Spectrométrie de masse)			
						% calculé (masse calculée)		% trouvé (masse trouvée)	
						C	H	C	H
Me	Me	Me	H	C ₇ H ₁₀ N ₄	25/10 ⁻³	63.21	7.42	28.44	7.67
Me	Me	CH ₂ Ph	H	C ₁₀ H ₁₄ N ₄	130/0.2	63.21	7.42	28.44	7.67
Me	Me	Ph	H	C ₉ H ₁₂ N ₄	110/10 ⁻³	69.73	8.58	21.68	8.72
Cyclohexyle	Me	CH ₂ Ph	H	C ₁₃ H ₁₇ N ₄	39	67.20	8.66	24.11	8.60
(tBu)	Me	CH ₂ Ph	H	C ₁₃ H ₂₀ N ₄	140/10 ⁻³	71.40	6.39	22.20	6.44
Ph	Me	Me	H	C ₇ H ₁₀ N ₄	52	70.49	5.92	23.59	6.08
Ph	Me	CH ₂ Ph	H	C ₁₀ H ₁₄ N ₄	75	76.35	5.77	17.88	5.63
Ph	Ph	Me	H	C ₉ H ₁₂ N ₄	111	75.97	5.37	18.65	5.33
Ph	Ph	CH ₂ Ph	H	C ₁₂ H ₁₆ N ₄	95	63.13	7.42	29.45	7.51
Ph	Ph	Ph	H	C ₁₁ H ₁₄ N ₄	188	71.40	6.39	22.20	6.30
Me	Et	Et	Me	C ₇ H ₁₀ N ₄	huile	65.32	6.98	27.70	6.51
Ph	Me	Me	Me	C ₁₀ H ₁₄ N ₄	40	73.90	5.85	20.27	5.80
Ph	Me	Me	Ph	C ₁₁ H ₁₆ N ₄	89	72.15	6.81	21.03	6.99
Ph	Me	Me	-C(CH ₃) ₂ -Ph	C ₁₁ H ₁₆ N ₄	41	71.40	6.39	22.20	6.44
Ph	Me	Me	-C(CH ₃) ₂ -Ph	C ₁₀ H ₁₄ N ₄	99	76.40	5.77	17.82	5.91
Ph	CH ₂ Ph	Me	Me	C ₁₃ H ₁₇ N ₄	53	76.40	5.77	17.82	5.63
Ph	Ph	Me	Me	C ₁₀ H ₁₄ N ₄	52				
Ph	Ph	Me	Ph	C ₁₃ H ₁₇ N ₄	106				
Ph	Ph	Ph	Me	C ₁₆ H ₂₀ N ₄	106				

- ²³T. Isida, S. Kozima, S. Fujimori et K. Sisido, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **45**, 1471 (1972).
- ²⁴L. A. Lee et J. W. Wheeler, *J. Org. Chem.* **37**, 348 (1972).
- ²⁵R. Kreher et U. Bergmann, *Tetrahedron Letters* **47**, 4259 (1976).
- ²⁶T. E. Stevens, *J. Org. Chem.* **33**, 2664 (1968).
- ²⁷K. M. Wellman et D. L. Harris, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 256 (1967).
- ²⁸H. Quast et L. Bieber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **14**, 428 (1975).
- ²⁹J. V. Braun et W. Pinkernelle, *Ber. Dtsch. Chem. Ges* **67**, 1219 (1934).
- ³⁰R. O. Lindsay et C. F. Allen, *Organic Syntheses*, 3^{ème} édition, Vol. 22, p. 96. Wiley, New York (1948).
- ³¹F. Moulin, *Helv. Chim. Acta* **35**, 167 (1952).
- ³²O. Dimroth et W. Wislicenus, *Ber. Dtsch. Chem. Ges* **38**, 1573 (1905).
- ³³G. Le Hetet, Thèse de 3^{ème} Cycle, Rennes (1970).