

## Étude de la réactivité de nitriles vis-à-vis du diazométhane : synthèse et étude structurale de N-méthyl-v-triazoles

Saïda Danoun<sup>1</sup>, Geneviève Baziard-Mouysset<sup>1\*</sup>, Jean-Luc Stigliani<sup>1</sup>,  
Gérard Commenges<sup>2</sup>, Alain Carpy<sup>3</sup>, Marc Payard<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire de chimie pharmaceutique, Faculté de pharmacie,  
35, chemin des Maraîchers, 31062 Toulouse Cedex

<sup>2</sup> Laboratoire de chimie de coordination, 205, route de Narbonne, 31400 Toulouse

<sup>3</sup> Laboratoire de chimie analytique, Faculté de pharmacie, 3ter, place de la Victoire, 33079 Bordeaux, France

(reçu le 15 mai 1995, accepté le 17 juillet 1995)

**Summary – Study of the reactivity of nitriles towards diazomethane: synthesis and structural study of N-methyl-v-triazoles.** In this work, we examined the effect of diazomethane on 12 nitriles. Five gave rise to three isomeric *N*-methyl-v-triazoles, which were isolated. Their structural features were established and, in one case, corroborated by X-ray analysis. A generalization of the structural attribution by <sup>13</sup>C NMR is proposed. A study of the electronic distribution was carried out for a total of 17 nitriles and helped establish a predictive criterion of their reactivity towards diazomethane.

diazomethane / nitrile / v-triazole / electronic density

### Introduction

En l'absence de catalyseur, les nitriles sont généralement considérés comme non réactifs vis-à-vis du diazométhane; toutefois, certains nitriles possédant des groupements électroattracteurs conduisent à la formation de v-triazoles [1-4].

Avec ces nitriles activés, on peut attendre normalement trois *N*-méthyl-v-triazoles isomères. Cependant, le plus souvent un seul isomère, le 2-*N*-méthyl-v-triazole, est décrit [4-6].

Par ailleurs, la distinction structurale des trois isomères s'avère parfois délicate même si, dans une étude antérieure en série benzopyronique, des critères simples ont été proposés pour l'attribution structurale de ces trois *N*-méthyl-v-triazoles [7,8].

Dans ce travail, nous avons choisi douze nitriles possédant un ou plusieurs groupements électroattracteurs, dans le but, d'une part, d'établir des critères de réactivité avec le diazométhane, d'autre part, d'isoler à chaque fois les trois *N*-méthyl-v-triazoles possibles, et de ce fait, de valider les critères d'attribution structurale établis précédemment en série benzopyronique.

Le choix des nitriles a été effectué à partir du benzonitrile connu pour ne pas réagir seul avec le diazométhane [9]; sur celui-ci, nous avons introduit un seul groupement électroattracteur, d'abord en *ortho* : un groupement cyano (*ortho*-dicyanobenzène), ensuite en *para* : un groupement nitro, acétyl ou cyano (*para*-nitro ou *para*-acétyl cyanobenzènes ou *para*-dicyanobenzène).

Par comparaison avec l'*ortho*-dicyanobenzène, nous avons également retenu le 4,5-dicyanoimidazole, l'imidazole présentant souvent une réactivité particulière.

Nous avons également greffé un groupement électroattracteur directement sur le groupement nitrile, tout d'abord en insérant un carbone entre le phényle et le groupement cyano (cyanure de benzoyle); puis nous avons repris le trichloroacetonitrile, déjà testé, et pour lequel un seul triazole avait été décrit [4], ainsi que le cyanoformiate d'éthyle, par analogie avec le cyanoformiate de méthyle, pour lequel les trois triazoles isomères ont été finalement isolés [2, 3].

Enfin, parallèlement aux 2-cyanochromones pour lesquelles les trois triazoles isomères ont été décrits précédemment [7], nous avons choisi d'autres cyano chromones. Pour étudier l'influence de la position du groupement cyano, nous avons d'abord retenu la 3-cyanochromone, puis pour apprécier l'influence d'un groupement méthyl électrodonneur, contrariant l'effet électroattracteur du groupement 2-γ-benzopyronyl, nous avons choisi la 2-cyano-3-méthylchromone. Pour terminer, nous avons également testé une spiro lactone à structure voisine de cette dernière.

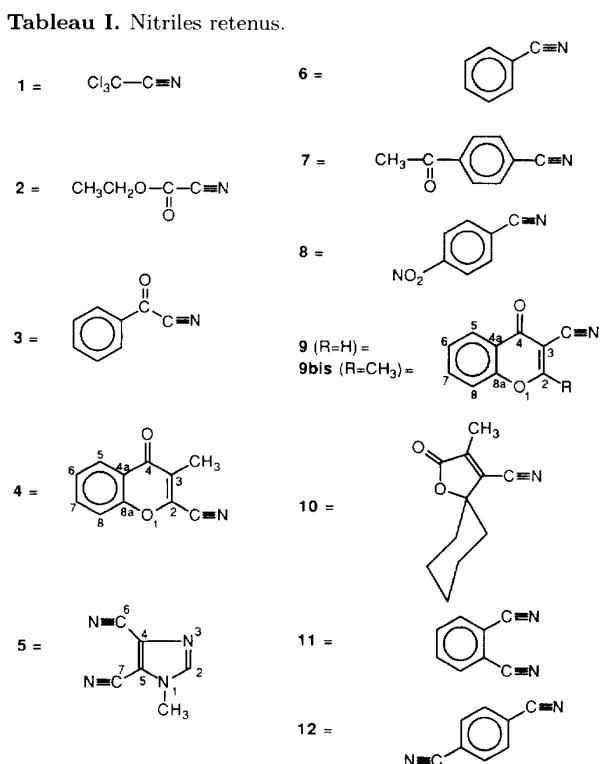
Les structures de ces différents nitriles sont rapportées dans le tableau I.

### Etude chimique

Tous les nitriles choisis sont commerciaux à l'exception de la 2-cyano-3-méthylchromone 4 déjà décrite

\* Correspondance et tirés à part

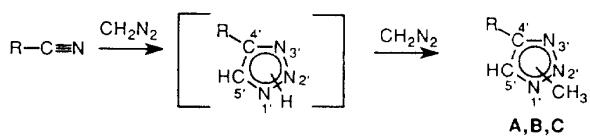
Tableau I. Nitriles retenus.



[10], et de la spiro lactone **10** obtenue selon la méthode de Blandin [11]. Le nitrile **5** (1-méthyl-1*H*-imidazole-4,5-dicarbonitrile) est obtenu extemporanément par action du diazométhane sur le 4,5-dicyanoimidazole commercial.

Ces différents nitriles sont soumis pendant plusieurs jours à l'action d'un excès d'une solution étherée de diazométhane [12]. La réaction est suivie par chromatographie sur couche mince.

Lorsque la réaction a lieu, il y a d'abord formation du *v*-triazole qui ensuite, par méthylation, conduit aux trois *N*-méthyl-*v*-triazoles isomères. Ces derniers sont séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice. Ils sont dénommés, pour chaque composé, A, B ou C selon l'ordre d'élution (fig 1).



**Fig 1.** Schéma de synthèse.

Les caractéristiques physiques des *N*-méthyl *v*-triazoles obtenus sont rapportées dans le tableau II.

Dans le cas du composé **9**, le groupement nitrile de la 3-cyanochromone ne réagit pas avec le diazométhane pour conduire aux *v*-triazoles attendus. On observe une méthylation en position 2 du cycle chromone, comme cela a été décrit par Dean pour la 3-cyano-6-méthylchromone [6], pour donner le composé **9bis** ( $R=CH_3$ ), et une dimérisation pour conduire au composé **9ter** (fig 2).

L'analyse des résultats obtenus par corrélations  $\delta^1\text{H}-\delta^1\text{H}$ ,  $\delta^1\text{H}-\delta^{13}\text{C}$ , ainsi que l'intégration proton en

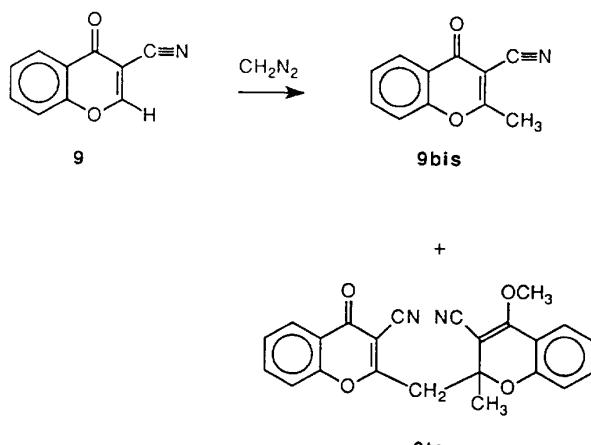


Fig. 2

RMN  $^1\text{H}$ , l'étude IR, la spectrométrie de masse et l'analyse élémentaire ont permis d'arriver à la structure 9ter.

Par ailleurs, pour le 4,5-dicyanoimidazole, comme nous l'avons signalé, l'azote en position 1 subit une méthylation rapide par le diazométhane; le produit 5 issu de cette méthylation a été isolé. De ce fait, les trois *N*-méthyl-*v*-triazoles obtenus à partir du 4,5-dicyanoimidazole de départ sont également méthylés sur la position 1.

Les études de RMN  $^1\text{H}$  ou  $^{13}\text{C}$  montrent qu'un seul groupement cyano du composé **5** réagit avec le diazométhane, mais ne nous ont pas permis de déterminer lequel. Du fait de l'effet électrodonneur du groupement *N*-méthyl, le groupement cyano fixé en position 4 doit être moins réactif que celui fixé en position 5 (tableau I), mais ce dernier peut être géné du fait de la présence du groupement méthyl porté par l'azote. Afin de savoir si la réactivité ou l'encombrement stérique était prépondérant et de connaître la position sur laquelle le triazole est greffé, nous avons soumis le premier composé élue, le plus abondant, à savoir le *N*-méthyl-*v*-triazole **5A**, à une étude radiocristallographique.

## Etude radiocristallographique du composé 5A

Cette étude montre que c'est la fonction nitrile en position 5 du produit **5** qui génère effectivement le *v*-triazole.

Par ailleurs, la figure 3 nous permet d'affirmer que le composé **5A** est l'isomère 2-méthyl-*v*-triazole.

## Etude structurale

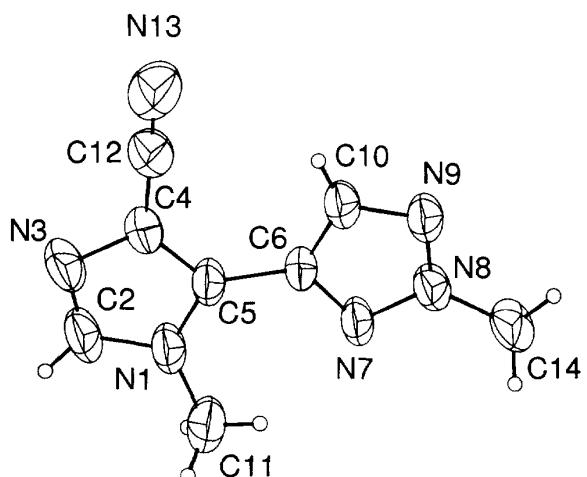
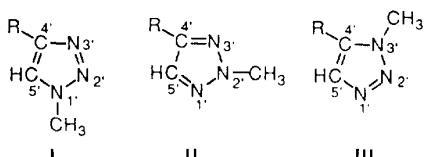
Les structures possibles **I**, **II**, et **III** des trois *N*-méthyl-*v*-triazoles sont rapportées dans la figure 4.

NB : Afin de pouvoir les comparer, les trois *N*-méthyl-*v*-triazoles isomères sont numérotés de la même manière, quelque soit l'azote porteur du groupement méthyl. Ainsi le composé **III** ne sera pas nommé 5-alkyl-1-méthyl-*v*-triazole, mais 4-alkyl-3-méthyl-*v*-triazole.

**Tableau II.** Caractéristiques physiques des *N*-méthyl-*v*-triazoles.

N°	Formule brute	PM	Rf	F (°C)	$\Delta H_F$ (kJ/mol)	$\epsilon$ max ( $\lambda$ , nm)	% relatif (en produit converti)
<b>1A</b>			0,86	30	-11,69	7 340	88,6
<b>1B</b>	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> N <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub>	200,45	0,59	56	-11,67	7 055	9,8
<b>1C</b>			0,26 (1)	195	-29,22	7 030 (218,5)	1,6
<b>2A</b>			0,36	<20	-	9 900	23,6
<b>2B</b>	C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	155,15	0,20	<20	-	7 350	74,8
<b>2C</b>			0,13 (1)	88	-17,97	6 700 (226)	1,6
<b>3A</b>			0,90	53	-17,53	17 560	62,2
<b>3B</b>	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O	187,20	0,80	83	-16,99	15 350	34,5
<b>3C</b>			0,68 (2)	108	-12,81	17 560 (258)	3,3
<b>4A</b>			0,77	149	-25,65	20 510	91,5
<b>4B</b>	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	241,25	0,68	162	-18,04	18 320	3,1
<b>4C</b>			0,55 (3)	163	-13,89	18 290 (242)	5,4
<b>5A</b>			0,47	138	-20,46	13 450	55,7
<b>5B</b>	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> N <sub>6</sub>	188,19	0,34	169	-19,70	11 940	42,2
<b>5C</b>			0,28 (4)	142	-8,76	13 890 (267)	2,1

(1) dichlorométhane; (2) dichlorométhane/acétate d'éthyle (70/30); (3) acétate d'éthyle; (4) acétate d'éthyle/cyclohexane (80/20).

**Fig. 3.** Structure du composé **5A** déterminée par rayons X.**Fig. 4**

Pour attribuer aux composés **A**, **B** et **C**, la structure **I**, **II** ou **III**, nous avons fait appel à la RMN du <sup>13</sup>C car la RMN <sup>1</sup>H utilisée seule ne fournit pas de renseignements suffisants permettant une différenciation structurale certaine des trois *N*-méthyl-*v*-triazoles comme cela

a été signalé [13]. Nous avons donc employé les règles établies précédemment [7,8,14-16] dont nous présentons les éléments à retenir :

\* les déplacements chimiques  $\delta C_{4'}$  des composés **I** et **II** (azote  $sp^2$ ) sont voisins et supérieurs à celui du composé **III** (azote  $sp^3$ ).

\* les déplacements chimiques  $\delta C_{5'}$  des composés **II** et **III** (azote  $sp^2$ ) sont voisins et supérieurs à celui du composé **I** (azote  $sp^3$ ).

\* le rapport  $\delta C_{4'}/\delta C_{5'}$  est supérieur à 1 pour les formes **I** et **II**, et inférieur à 1 pour la forme **III**.

\* seule la forme **I** peut présenter un couplage <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C de type <sup>3</sup>J entre le C<sub>5'</sub> et le CH<sub>3</sub> du triazole (<sup>3</sup>J de 2 à 3 Hz environ).

Les déplacements chimiques en RMN <sup>13</sup>C de nos composés sont rapportés dans le tableau III.

L'application des règles précédentes nous amène à attribuer pour **A** la structure **II**, pour **B** la structure **III**, et pour **C** la structure **I**. Effectivement, le couplage <sup>3</sup>J C<sub>5'</sub>/CH<sub>3</sub> corrobore l'attribution de la forme **I** pour **C**. Le déplacement chimique  $\delta C_{4'}$  de la structure **III** en  $\alpha$  d'un azote  $sp^3$  est plus faible que celui de la structure **II** en  $\alpha$  d'un azote  $sp^2$ , et confirme l'attribution de la structure **III** à **B**. Enfin, la cristallographie du composé **5A** confirme l'attribution de la structure **II** pour les composés **A**.

Nous pouvons donc affirmer que les critères établis en série benzopyronique sont validés et peuvent être généralisés à l'ensemble de nos *N*-méthyl-*v*-triazoles. De ce fait, quelque soit l'isomère, sa structure peut être déterminée sans ambiguïté grâce à la RMN <sup>13</sup>C, à condition de disposer des trois isomères, ce qui n'a pas toujours été le cas [4, 5, 17].

**Tableau III.** RMN  $^{13}\text{C}$  des *N*-méthyl-*v*-triazoles.

N°	CH <sub>3</sub> triazole ( $\delta$ , ppm)	C <sub>4'</sub> ( $\delta$ , ppm)	C <sub>5'</sub> ( $\delta$ , ppm)	$\delta\text{C}_{4'}/\delta\text{C}_{5'}$	couplage C <sub>5'</sub> -CH <sub>3</sub> (Hz)
<b>1A</b>	41,92	151,07	130,95	>1	-
<b>1B</b>	36,98	128,28	133,59	<1	-
<b>1C</b>	38,40	151,93	125,89	>1	2,6
<b>2A</b>	42,06	139,81	136,61	>1	-
<b>2B</b>	37,19	136,67	137,48	<1	-
<b>2C</b>	36,89	140,35	128,24	>1	2,3
<b>3A</b>	42,13	146,49	137,49	>1	-
<b>3B</b>	37,59	137,01	138,62	<1	-
<b>3C</b>	36,77	148,01	129,12	>1	2,2
<b>4A</b>	42,07	142,04	136,68	>1	-
<b>4B</b>	36,48	129,53	135,50	<1	-
<b>4C</b>	36,77	142,48	125,52	>1	2,4
<b>5A</b>	42,01	135,66	133,20	>1	-
<b>5B</b>	41,99	130,85	132,22	<1	-
<b>5C</b>	37,17	135,25	125,35	>1	2,2

### Critères de réactivité des nitriles vis-à-vis du diazométhane

Les cycloadditions 1,3-dipolaires constituent une méthode majeure de la synthèse d'hétérocycles à cinq chaînons. Le mécanisme concerté de la cycloaddition 1,3 est généralement accepté pour le diazométhane [18], et l'on admet qu'il s'agit d'une réaction sous contrôle orbitalaire de type 1 selon la classification de Sustmann [19], c'est-à-dire une interaction entre l'orbitale la plus haute occupée du dipôle (HO) et l'orbitale la plus basse vacante du dipolarophile (BV). La réactivité est d'autant plus accrue que le dipolarophile est substitué par des groupements électroattracteurs; une des conséquences est l'abaissement du niveau énergétique de la BV du dipolarophile [20, 21, 22].

Si la réactivité du diazométhane vis-à-vis des dérivés éthyléniques est largement décrite [23], il n'en est pas de même vis-à-vis des nitriles. Dans ce dernier cas, les quelques exemples de réaction positive rapportés dans la littérature décrivent une orientation spécifique de l'addition, conduisant exclusivement aux *v*-triazoles correspondants [1-4, 24]. Dans notre travail qui porte sur douze nitriles, nous retrouvons ce même sens d'addition pour les cinq nitriles (**1** à **5**) qui réagissent, les sept autres (**7** à **12**) présentant une absence de réactivité. Afin d'établir des critères théoriques explicatifs et prédictifs de cette réactivité, nous avons étudié la densité de charge portée par les atomes du groupement nitrile, cette densité étant susceptible de varier avec les effets électroattracteurs ou électrodonneurs des substituants. Pour valider et compléter cette étude, nous avons inclus un certain nombre de nitriles décrits dans la littérature pour réagir avec le diazométhane : la 2-cyanochromone **13** [1], l'oxalonitrile **14** [25], le bromure de cyanogène **15** [26] et le trinitroacétonitrile **16** [27].

Les charges atomiques nettes portées par le groupement nitrile, calculées par les méthodes MNDO [28] et AM1 [29], sont rapportées dans le tableau IV. Les composés ont été classés par charge décroissante sur l'atome

d'azote pour la méthode AM1. Ces calculs comparatifs, bien qu'effectués avec des méthodes semi-empiriques, permettent toutefois de dégager un critère prédictif de sélectivité quant à la réactivité des nitriles vis-à-vis du diazométhane. Ce critère repose sur la charge portée par l'atome d'azote. Dans le cas de la méthode AM1, lorsque l'atome d'azote porte une charge positive, le nitrile réagit ; par contre, lorsque cette charge est négative, on n'observe pas de réaction spontanée. Les résultats issus de la méthode MNDO situent la frontière à -0,044 pour la charge portée par l'atome d'azote, seuls les nitriles ayant une charge supérieure ou égale réagissent avec le diazométhane. Les deux méthodes permettent cependant de discriminer les mêmes nitriles. Ainsi, les nitriles **1** à **5** et **13** à **16**, situés dans la partie gauche du tableau IV, sont réactifs; par contre, les nitriles **6** à **12** à droite dans le tableau IV ne donnent pas de *N*-méthyl-*v*-triazole avec le diazométhane utilisé seul.

Malgré le côté arbitraire des partitions électroniques sujettes à variabilité selon la méthode utilisée, la charge nette portée par l'atome d'azote n'est qu'un reflet de la fonction d'onde. Elle traduit indirectement et de manière synthétique les caractéristiques de la BV du dipolarophile dont le rôle est fondamental pour ce type de réactivité [30].

Cet indice synthétique nous permet finalement de mesurer le pouvoir électroattracteur du groupement R dans le nitrile R-CN, sans être obligé de faire des mesures expérimentales pour déterminer le p*K* de l'acide correspondant.

### Conclusion

Ce travail nous a permis, dans les cas où le diazométhane réagit sur le nitrile, d'obtenir et d'isoler les trois *N*-méthyl-*v*-triazoles possibles.

Leur structure a été déterminée notamment par RMN  $^{13}\text{C}$ , et cette étude a permis de valider des critères pour l'attribution structurale des différents *N*-méthyl-*v*-triazoles isomères.

Des méthodes de calcul semi-empiriques appliquées à nos douze nitriles, et à quatre nitriles déjà décrits dans la littérature pour réagir avec le diazométhane, nous ont amenés à proposer la charge atomique nette portée par l'azote du groupement cyano comme critère prédictif de réactivité. L'application de ce critère a permis, non seulement de discriminer les neuf nitriles réagissant des huit non réactifs, mais également, dans le cas du 4,5-dicyano-1-méthylimidazole **5**, de prévoir des deux fonctions nitriles celle qui conduit au *v*-triazole, et ceci a été confirmé par une étude cristallographique.

Notre contribution permet donc de prévoir la réactivité d'un nitrile vis-à-vis du diazométhane, et d'établir facilement par RMN  $^{13}\text{C}$  la structure des isomères formés.

### Partie expérimentale

#### *Etude chimique*

- *Matériel et méthodes*

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés sur un appareil Bruker à transformée de Fourier à 200 MHz pour le  $^1\text{H}$  et 62,8 MHz pour le  $^{13}\text{C}$ ; les déplacements chimiques

**Tableau IV.** Charges atomiques nettes portées par le groupement nitrile.

N°	AM1		MNDO		N°	AM1		MNDO	
	$q_N$	$q_C$	$q_N$	$q_C$		$q_N$	$q_C$	$q_N$	$q_C$
<b>16</b>	0,138	-0,19	0,113	-0,159	<b>5</b>	b : -0,008	-0,062	-0,058	-0,022
<b>1</b>	0,052	-0,17	0,033	-0,137	<b>8</b>	-0,003	-0,111	-0,054	-0,063
<b>14</b>	0,047	-0,047	-0,006	0,006	<b>10</b>	-0,008	-0,09	-0,046	-0,051
<b>2</b>	0,045	-0,136	-0,005	-0,088	<b>11</b>	-0,009	-0,109	-0,058	-0,064
<b>13</b>	0,023	-0,103	-0,031	-0,058	<b>12</b>	-0,019	-0,105	-0,068	-0,057
<b>15</b>	0,022	-0,27	-0,036	-0,152	<b>9</b>	-0,021	-0,08	-0,074	-0,033
<b>4</b>	0,014	-0,1	-0,033	-0,059	<b>7</b>	-0,025	-0,103	-0,076	-0,052
<b>3</b>	0,011	-0,18	-0,028	-0,134	<b>9bis</b>	-0,031	-0,076	-0,076	-0,034
<b>5</b>	a : 0,003	-0,08	-0,044	-0,041	<b>6</b>	-0,038	-0,1	-0,087	-0,047

a = nitrile en position 5; b = nitrile en position 4.

$\delta$  sont donnés en ppm, les constantes de couplage  $J$  en Hz, le TMS étant utilisé comme référence interne.

Dans le cas de la RMN du composé **9ter**, l'appareil utilisé est un spectromètre AMX 400 Bruker avec logiciel UXNMR. Les spectres 1D  $^1\text{H}$  avec intégration et  $^{13}\text{C}$  ont été obtenus dans  $\text{CDCl}_3$  à 297 K ( $F_2$ ,  $sw_2 = 10$  ppm  $TD_2 = 64$  K pour l'acquisition), puis application de la transformation de Fourier. Les corrélations suivantes ont été réalisées sur le même échantillon :

a)  $\delta^1\text{H}-\delta^1\text{H}$  (GE-COSY) :

paramètres d'acquisition :

dimension  $F_2$ ,  $sw_2 = 7,528$ ,  $TD_2 = 4$  K,  $D_1 = 3$  s

dimension  $F_1$ ,  $sw_1 = 7,528$ ,  $TD_1 = 256$  w

paramètres de traitement :

$F_2$ , 4 K points, filtre Qsine

$F_1$ , adjonction de zéro jusqu'à 1 K, filtre Qsine

puis transformation de Fourier dans les deux dimensions.

b)  $\delta^1\text{H}-\delta^{13}\text{C}$  (GE-HMQC couplage  $^1J$ ,  $D_2 = 3,5$  ms) :

paramètres d'acquisition :

$F_2$ ,  $sw_2 = 8,568$  ppm,  $TD_2 = 4$  K,  $D_1 = 16$  s

$F_1$ ,  $sw_1 = 179$  ppm,  $TD_1 = 256$  w

paramètres de traitement :

$F_2$ ,  $TD_2 = 4$  K, filtre exponentiel ( $LB = 1$ )

$F_1$ ,  $TD_1$  adjonction de zéro jusqu'à 1 K, filtre exponentiel ( $LB = 6$ )

puis transformation de Fourier dans les deux dimensions.

c)  $\delta^1\text{H}-\delta^{13}\text{C}$  (GE-HMQC couplages longue distance,  $D_2 = 50$  ms) :

Les paramètres d'acquisition et de traitement sont identiques à b).

Les spectres d'absorption IR ont été enregistrés à l'aide d'un appareil Perkin Elmer 983 G, et les bandes d'absorption sont exprimées en  $\text{cm}^{-1}$ .

Les spectres d'absorption UV ont été réalisés sur un spectromètre Uvikon 930; les longueurs d'onde  $\lambda$  correspondent aux coefficients d'extinction molaire  $\epsilon$  maximum sont données en nm.

Pour l'étude HPLC, l'appareil était composé d'une pompe Analprep EC 93, d'un détecteur UV à longueur d'onde variable SPD-2A Shimadzu, et d'une colonne en phase inverse Kromasil C18.

Le diazométhane a été préparé à l'aide d'un Diazald Kit Aldrich, selon la méthode de Boer et Baker [12].

Les microanalyses ont été effectuées par le service central d'analyse du CNRS.

La détermination des points de fusion corrigés (F), et des enthalpies de fusion ( $\Delta H_F$ ) a été réalisée sur un appareil Shimadzu (DSC 50). L'étude porte sur 5 mg de produit placé

dans une nacelle en aluminium et obturée par un disque serti; l'échauffement est de  $5^\circ\text{C min}^{-1}$ .

Les facteurs de rétention ( $R_f$ ) ont été déterminés par chromatographie sur couche mince de gel de silice 60-F<sub>254</sub>.

Les spectres de masse d'impact électronique (70 eV) ont été réalisés sur un appareil Autospec 6F Fisons.

#### • Mode opératoire

Une solution de diazométhane (5,5 g, 0,13 mol) dans l'éther éthylique (600 mL) est ajoutée au nitrile (0,02 mol). L'avancement de la réaction est suivi par chromatographie sur couche mince. La réaction complète demande plusieurs jours. Après évaporation de l'éther, le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice 60. Les trois isomères sont séparés avec un éluant approprié, indiqué dans chaque cas.

NB. Pour tous les composés **B**, la numérotation indiquée entre parenthèses correspond à la nomenclature officielle.

#### A partir du trichloroacétone nitrile **1** :

\* 2-Méthyl-4-(trichlorométhyl)-2H-1,2,3-triazole **1A** : élue par un mélange dichlorométhane/cyclohexane (50/50) IR (film,  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 2 956, 3 141 (C-H).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 4,04 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 7,60 (s, 1H,  $\text{C}_5\text{H}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 41,92 ( $\text{CH}_3$ ); 87,40 ( $\text{Cl}_3\text{C}$ ); 130,95 (d,  $\text{C}_5'$ ,  $^1J_{\text{C},\text{H}} = 198$  Hz); 151,07 ( $\text{C}_4'$ ).

SM ( $m/z$ ) : 198,9 ( $\text{M}^+$ ).

Anal % calc pour  $\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_3\text{Cl}_3$  : C 23,97; H 2,01; N 20,96; Cl 53,06. % Tr : C 24,33; H 2,02; N 20,94; Cl 52,71.

\* 3(1)-Méthyl-4(5)-(trichlorométhyl)-3H(1H)-1,2,3-triazole **1B** : élue par un mélange dichlorométhane/cyclohexane (50/50).

IR (KBr,  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 2 956, 3 133 (C-H).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 4,34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 7,92 (s, 1H,  $\text{C}_5\text{H}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 36,98 ( $\text{CH}_3$ ); 84,90 ( $\text{Cl}_3\text{C}$ ); 128,28 ( $\text{C}_4'$ ); 133,59 (d,  $\text{C}_5'$ ,  $^1J_{\text{C},\text{H}} = 198$  Hz).

SM ( $m/z$ ) : 198,9 ( $\text{M}^+$ ).

Anal % calc pour  $\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_3\text{Cl}_3$  : C 23,97; H 2,01; N 20,96; Cl 53,06. % Tr : C 24,39; H 1,99; N 20,80; Cl 52,82.

\* 1-Méthyl-4-(trichlorométhyl)-1H-1,2,3-triazole **1C** : élue par un mélange dichlorométhane/cyclohexane (50/50).

IR (KBr,  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 2 925, 3 127 (C-H).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 4,15 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 7,81 (s, 1H,  $\text{C}_5\text{H}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm) : 38,40 ( $\text{CH}_3$ ); 89,60 ( $\text{Cl}_3\text{C}$ ); 125,88 (dd,  $\text{C}_5'$ ,  $^1J_{\text{C},\text{H}} = 202$  Hz,  $^3J_{\text{C},\text{H}} = 2,6$  Hz); 135,11 ( $\text{C}_4'$ ).

SM (*m/z*) : 198,9 (M<sup>+</sup>).

Anal % calc pour C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>N<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub> : C 23,97; H 2,01; N 20,96;  
Cl 53,06. % Tr : C 24,32; H 2,07; N 20,85; Cl 52,78.

A partir du cyanoformiate d'éthyle **2** :

\* 2-Méthyl-2*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylate d'éthyle **2A** : élue par du dichlorométhane

IR (film,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>) : 2 980, 3 140 (C-H); 1 720 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 1,41 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>,  $J$  = 7,1 Hz); 4,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,43 (q, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>,  $J$  = 7,1 Hz); 8,04 (s, 1H, C<sub>5'</sub>H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 13,97 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 42,06 (CH<sub>3</sub>); 61,06 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 136,61 (d,  $^1J_{C,H}$  = 197 Hz, C<sub>5'</sub>); 139,81 (C<sub>4'</sub>); 160,27 (C=O).

SM (*m/z*) : 155,1 (M<sup>+</sup>).

Anal % calc pour C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> : C 46,45; H 5,85; N 27,08.  
% Tr : C 46,81; H 5,92; N 26,95.

\* 3(1)-Méthyl-3*H*-(1*H*)-1,2,3-triazole-4(5)-carboxylate d'éthyle **2B** : élue par du dichlorométhane

IR (film,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>) : 2 965, 3 147 (C-H); 1 727 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 1,41 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>,  $J$  = 7,1 Hz); 4,34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,41 (q, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>,  $J$  = 7,1 Hz); 8,12 (s, 1H, C<sub>5'</sub>H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 13,92 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 37,19 (CH<sub>3</sub>); 61,55 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 136,67 (C<sub>4'</sub>); 137,48 (d, C<sub>5'</sub>,  $^1J_{C,H}$  = 198 Hz); 158,32 (C=O).

SM (*m/z*) : 155,1 (M<sup>+</sup>).

Anal % calc pour C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> : C 46,45; H 5,85; N 27,08.  
% Tr : C 46,54; H 5,93; N 27,34.

\* 1-Méthyl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylate d'éthyle **2C** : élue par un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (80/20).

IR (KBr,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>) : 2 984, 3 117 (C-H), 1 720 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 1,14 (t, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>,  $J$  = 7,1 Hz); 4,18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,42 (q, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>,  $J$  = 7,1 Hz); 8,11 (s, 1H, C<sub>5'</sub>H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 14,19 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 36,89 (CH<sub>3</sub>); 61,17 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 128,24 (d, C<sub>5'</sub>,  $^1J_{C,H}$  = 197 Hz,  $^3J_{C,H}$  = 2,3 Hz); 140,35 (C<sub>4'</sub>); 160,60 (C=O).

SM (*m/z*) : 155,1 (M<sup>+</sup>).

Anal % calc pour C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> : C 46,45; H 5,89; N 27,08.  
% Tr : C 46,79; H 5,74; N 27,13.

A partir du cyanure de benzoyle **3** :

\* 4-Benzoyl-2-méthyl-2*H*-1,2,3-triazole **3A** : élue par du dichlorométhane

IR (KBr,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>) : 2 980, 3 070, 3 130 (C-H); 1 635 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 4,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 7,52 (m, 2H, H<sub>3</sub> et H<sub>5</sub>); 7,63 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 8,19 (s, 1H, C<sub>5'</sub>H); 8,26 (m, 2H, H<sub>2</sub> et H<sub>6</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 42,13 (CH<sub>3</sub>); 128,23 (C<sub>2</sub> et C<sub>6</sub>); 129,96 (C<sub>3</sub> et C<sub>5</sub>); 133,11 (C<sub>4</sub>); 136,48 (C<sub>1</sub>); 137,49 (d, C<sub>5'</sub>,  $^1J_{C,H}$  = 197 Hz); 146,49 (C<sub>4'</sub>); 185,45 (C=O).

SM (*m/z*) : 187,1 (M<sup>+</sup>).

Anal % calc pour C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O : C 64,16; H 4,85; N 22,45.  
% Tr : C 64,30; H 4,94; N 22,61.

\* 4(5)-Benzoyl-3(1)-méthyl-3*H*(1*H*)-1,2,3-triazole **3B** : élue par un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (80/20).

IR (KBr,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>) : 2 980, 3 060, 3 135 (C-H); 1 645 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 4,38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 7,55 (m, 2H, H<sub>3</sub> et H<sub>5</sub>); 7,69 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 7,85 (m, 2H, H<sub>2</sub> et H<sub>6</sub>); 8,02 (s, 1H, C<sub>5'</sub>H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 37,59 (CH<sub>3</sub>); 128,74 (C<sub>2</sub> et C<sub>6</sub>); 129,06 (C<sub>3</sub> et C<sub>5</sub>); 133,14 (C<sub>1</sub>); 133,74 (C<sub>4</sub>); 137,01 (C<sub>4'</sub>); 138,62 (d, C<sub>5'</sub>,  $^1J_{C,H}$  = 197 Hz); 184,02 (C=O).

SM (*m/z*) : 187,1 (M<sup>+</sup>).

Anal % calc pour C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O : C 64,16; H 4,85; N 22,45.  
% Tr : C 64,29; H 5,01; N 22,38.

\* 4-Benzoyl-1-méthyl-1*H*-1,2,3-triazole **3C** : élue par un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (80/20).

IR (KBr,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>) : 2 922, 3 089, 3 133 (C-H); 1 646 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 4,16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 7,47 (m, 2H, H<sub>3</sub> et H<sub>5</sub>); 7,57 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 8,23 (s, 1H, C<sub>5'</sub>H); 8,37 (m, 2H, H<sub>2</sub> et H<sub>6</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 36,77 (CH<sub>3</sub>); 128,23 (C<sub>2</sub> et C<sub>6</sub>); 129,12 (dd, C<sub>5'</sub>,  $^1J_{C,H}$  = 195 Hz,  $^3J_{C,H}$  = 2,2 Hz); 130,36 (C<sub>3</sub> et C<sub>6</sub>); 133,13 (C<sub>4</sub>); 136,31 (C<sub>1</sub>); 148,01 (C<sub>4'</sub>); 185,55 (C=O).

SM (*m/z*) : 187,1 (M<sup>+</sup>).

Anal % calc pour C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O : C 64,16; H 4,85; N 22,45.  
% Tr : C 64,44; H 4,71; N 22,62.

A partir de la 2-cyano-3-méthyl chromone **4** :

\* 3-Méthyl-2-(2-méthyl-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-4*H*-1-benzopyran-4-one **4A** : élue par du dichlorométhane.

IR (KBr,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>) : 2 930, 2 971, 3 131 (C-H); 1 635 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 2,41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 7,38 (m, 1H, H<sub>6</sub>); 7,48 (dd, 1H, H<sub>8</sub>,  $J$  = 8 et 1,5 Hz); 7,66 (m, 1H, H<sub>7</sub>); 8,08 (s, 1H, C<sub>5'</sub>H); 8,23 (dd, H<sub>5</sub>, 1H,  $J$  = 7 et 1,5 Hz).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 10,26 (CH<sub>3</sub>); 42,07 (CH<sub>3</sub>); 117,50 (C<sub>8</sub>); 118,00 (C<sub>3</sub>); 122,13 (C<sub>4a</sub>); 124,60 (C<sub>6</sub>); 125,64 (C<sub>5</sub>); 133,25 (C<sub>7</sub>); 136,68 (d, C<sub>5'</sub>,  $^1J_{C,H}$  = 197 Hz); 142,04 (C<sub>4'</sub>); 155,31 (C<sub>2</sub>); 155,34 (C<sub>8a</sub>); 178,16 (C<sub>4</sub>).

SM (*m/z*) : 241,1 (M<sup>+</sup>).

Anal % calc pour C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> : C 64,72; H 4,60; N 17,42.  
% Tr : C 64,54; H 4,94; N 17,39.

\* 3-Méthyl-2-(3(1)-méthyl-3*H*(1*H*)-1,2,3-triazol-4(5)-yl)-4*H*-benzopyran-4-one **4B** : élue par un mélange acétate d'éthyle/dichlorométhane (70/30).

IR (KBr,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>) : 2 927, 3 011, 3 147 (C-H); 1 635 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 2,12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 7,43 (m, 1H, H<sub>8</sub>); 7,45 (m, 1H, H<sub>6</sub>); 7,71 (m, 1H, H<sub>7</sub>); 7,96 (s, 1H, C<sub>5'</sub>H); 8,25 (dd, 1H, H<sub>5</sub>,  $J$  = 8 et 1,5 Hz).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 11,07 (CH<sub>3</sub>); 36,48 (CH<sub>3</sub>); 117,29 (C<sub>8</sub>); 121,08 (C<sub>3</sub>); 122,05 (C<sub>4a</sub>); 125,23 et 133,85 (C<sub>5</sub> et C<sub>6</sub>); 129,53 (C<sub>4'</sub>); 133,78 (C<sub>7</sub>); 135,50 (d, C<sub>5'</sub>,  $^1J_{C,H}$  = 197 Hz); 148,17 (C<sub>2</sub>); 155,38 (C<sub>8a</sub>); 171,17 (C<sub>4</sub>).

SM (*m/z*) : 241,1 (M<sup>+</sup>).

Anal % calc pour C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> : C 64,72; H 4,60; N 17,42.  
% Tr : C 64,82; H 4,89; N 17,29.

\* 3-Méthyl-2-(1-méthyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-4*H*-1-benzopyran-4-one **4C** : élue par un mélange acétate d'éthyle/dichlorométhane (70/30).

IR (KBr,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>) : 2 924, 2 960, 3 132 (C-H); 1 626 (C=O).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 2,50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 7,38 (m, 1H, H<sub>6</sub>); 7,45 (m, 1H, H<sub>8</sub>); 7,65 (m, 1H, H<sub>7</sub>); 8,08 (s, 1H, C<sub>5'</sub>H); 8,24 (dd, 1H, H<sub>5</sub>,  $J$  = 8 et 1,5 Hz).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) : 10,28 (CH<sub>3</sub>); 36,77 (CH<sub>3</sub>); 117,47 (C<sub>8</sub>); 117,78 (C<sub>3</sub>); 122,13 (C<sub>4a</sub>); 124,60 et 125,61 (C<sub>5</sub> et C<sub>6</sub>); 125,42 (dd, C<sub>5'</sub>,  $^1J_{C,H}$  = 194 Hz et  $^3J_{C,H}$  = 2,4 Hz); 133,30 (C<sub>7</sub>); 142,48 (C<sub>4'</sub>); 151,52 (C<sub>2</sub>); 155,38 (C<sub>8a</sub>); 178,33 (C<sub>4</sub>).

SM (*m/z*) : 241,1 (M<sup>+</sup>).

Anal % calc pour C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> : C 64,72; H 4,60; N 17,42.  
% Tr : C 64,65; H 4,79; N 17,64.

A partir du 4,5-dicyanoimidazole :

\* 1-Méthyl-1*H*-imidazole-4,5-dicarbonitrile **5** : élue par un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (90/10).  $M = 132,12$ .  $R_f = 0,74$  (acétate d'éthyle).  $F^\circ = 89^\circ\text{C}$ .

IR (KBr,  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 2 960, 3 127 (C-H) ; 2 238 (CN).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 3,92 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 7,73 (s, 1H,  $\text{C}_2\text{H}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 33,82 ( $\text{CH}_3$ ) ; 107,62 (CN) ; 111,51 (CN) ; 112,78 ( $\text{C}_5$ ) ; 122,62 ( $\text{C}_4$ ) ; 141,82 (d,  $\text{C}_2$ ,  $^1J_{\text{C},\text{H}} = 214$  Hz).

SM ( $m/z$ ) : 132,1 ( $\text{M}^+$ ).

Anal % calc pour  $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_4$  : C 54,54 ; H 3,05 ; N 42,40. % Tr : C 54,74 ; H 2,99 ; N 42,27.

\* 1-Méthyl-5-(2-méthyl-2*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-1*H*-imidazole-4-carbonitrile **5A** : élue par un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (90/10).

IR (KBr,  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 2 920, 3 090, 3 140 (C-H) ; 2 230 (CN).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 3,95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 4,29 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 7,5 (s, 1H,  $\text{C}_2\text{H}$ ) ; 8,17 (s, 1H,  $\text{C}_5'\text{H}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 34,56 ( $\text{CH}_3$ ) ; 42,01 ( $\text{CH}_3$ ) ; 112,47 ( $\text{C}_5$ ) ; 115,90 (CN) ; 131,66 ( $\text{C}_4$ ) ; 133,22 (d,  $\text{C}_{5'}$ ,  $^1J_{\text{C},\text{H}} = 196$  Hz) ; 135,66 ( $\text{C}_4'$ ) ; 140,32 (dd,  $\text{C}_2$ ,  $^1J_{\text{C},\text{H}} = 212$  Hz et  $^3J_{\text{C},\text{H}} = 2$  Hz).

SM ( $m/z$ ) : 188,1 ( $\text{M}^+$ ).

Anal % calc pour  $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_6$  : C 51,06 ; H 4,28 ; N 44,66. % Tr : C 51,22 ; H 4,32 ; N 44,46.

\* 1-Méthyl-5-(3(1)-méthyl-3*H*(1*H*)-triazol-4(5)-yl)-1*H*-imidazole-4-carbonitrile **5B** : élue par un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane (80/20).

IR (KBr,  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 2 961, 3 112, 3 129 (C-H) ; 2 224 (CN).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 3,84 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 4,26 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 7,61 (s, 1H,  $\text{C}_2\text{H}$ ) ; 8,00 (s, 1H,  $\text{C}_5'\text{H}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 33,06 ( $\text{CH}_3$ ) ; 41,99 ( $\text{CH}_3$ ) ; 102,09 ( $\text{C}_5$ ) ; 111,23 (CN) ; 130,85 ( $\text{C}_4$ ) ; 132,22 (d,  $\text{C}_{5'}$ ,  $^1J_{\text{C},\text{H}} = 195$  Hz) ; 132,82 ( $\text{C}_4'$ ) ; 140,85 (dd,  $\text{C}_2$ ,  $^1J_{\text{C},\text{H}} = 214$  Hz et  $^3J_{\text{C},\text{H}} = 3,6$  Hz).

SM ( $m/z$ ) : 188,1 ( $\text{M}^+$ ).

Anal % calc pour  $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_6$  : C 51,06 ; H 4,28 ; N 44,66. % Tr : C 50,98 ; H 4,43 ; N 44,59.

\* 1-Méthyl-5-(1-méthyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-1*H*-imidazole-4-carbonitrile **5C** : élue par un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane (80/20).

IR (KBr,  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 2 980, 3 110 (C-H) ; 2 228 (CN).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 3,89 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 4,37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 7,68 (s, 1H,  $\text{C}_2\text{H}$ ) ; 8,15 (s, 1H,  $\text{C}_5'\text{H}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 32,16 ( $\text{CH}_3$ ) ; 37,17 ( $\text{CH}_3$ ) ; 110,33 (CN) ; 123,82 ( $\text{C}_5$ ) ; 125,35 (dd,  $\text{C}_{5'}$ ,  $^1J_{\text{C},\text{H}} = 195$  Hz et  $^3J_{\text{C},\text{H}} = 2,2$  Hz) ; 132,56 ( $\text{C}_4$ ) ; 135,25 ( $\text{C}_4'$ ) ; 140,22 (dd,  $\text{C}_2$ ,  $^1J_{\text{C},\text{H}} = 212$  Hz et  $^3J_{\text{C},\text{H}} = 2$  Hz).

SM ( $m/z$ ) : 188,1 ( $\text{M}^+$ ).

Anal % calc pour  $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_6$  : C 51,06 ; H 4,28 ; N 44,66. % Tr : C 50,80 ; H 4,51 ; N 44,69.

A partir de la 3-cyano chromone **9** :

\* 2-Méthyl-4-oxo-4*H*-1-benzopyrane-3-carbonitrile **9bis** : élue par un mélange dichlorométhane/cyclohexane (50/50).  $M = 185,18$ .  $R_f = 0,30$  (dichlorométhane).  $F = 195^\circ\text{C}$ .

IR (KBr,  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 2 920, 3 040 (C-H) ; 2 226 (CN) ; 1 652 ( $\text{C=O}$ ).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 2,72 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 7,47 (m, 1H,  $\text{H}_6$ ) ; 7,48 (dd, 1H,  $\text{H}_8$ ,  $J = 8,5$  et 1,9 Hz) ; 7,74 (m, 1H,  $\text{H}_7$ ) ; 8,20 (dd, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $J = 8,3$  et 2 Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 20,62 ( $\text{CH}_3$ ) ; 100,47 (CN) ; 113,05 ( $\text{C}_3$ ) ; 117,91 ( $\text{C}_8$ ) ; 121,78 ( $\text{C}_2$ ) ; 125,83 et 126,54

( $\text{C}_5$  et  $\text{C}_6$ ) ; 134,90 ( $\text{C}_7$ ) ; 155,16 ( $\text{C}_{4a}$ ) ; 173,06 ( $\text{C}_{8a}$ ) ; 174,55 ( $\text{C}_4$ ).

SM ( $m/z$ ) : 185,1 ( $\text{M}^+$ ).

Anal % calc pour  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NO}_2$  : C 71,35 ; H 3,81 ; N 7,56. % Tr : C 71,55 ; H 3,71 ; N 7,64.

\* 2-[3-Cyano-4-méthoxy-2-méthyl-2*H*-1-benzopyran-2-yl]méthyl]-4-oxo-4*H*-1-benzopyrane-3-carbonitrile **9ter** : élue par un mélange dichlorométhane/cyclohexane (50/50).  $M = 384,39$ .  $R_f = 0,12$  (dichlorométhane).  $F = 189^\circ\text{C}$ .

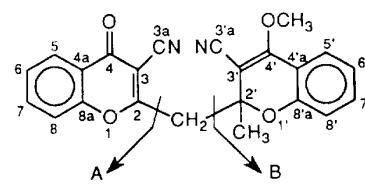
IR (KBr,  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) : 2 957 (C-H) ; 2 233, 2 195 (CN) ; 1 655 ( $\text{C=O}$ ) ; 1 610 ( $\text{C=C}$ ).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1,92 (s, 3H,  $\text{C}-\text{CH}_3$ ) ; 3,41 (2d, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 14$  Hz) ; 4,36 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ; 6,90 (m, 2H,  $\text{H}_{6'}$  et  $\text{H}_{8'}$ ) ; 7,30 (m, 1H,  $\text{H}_{7'}$ ) ; 7,46 (m, 3H,  $\text{H}_{5'}$ ,  $\text{H}_8$  et  $\text{H}_6$ ) ; 7,75 (m, 1H,  $\text{H}_7$ ) ; 8,16 (dd, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $J = 8$  et 1 Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 26,87 ( $\text{C}-\text{CH}_3$ ) ; 44,28 ( $\text{CH}_2$ ) ; 59,47 ( $\text{OCH}_3$ ) ; 79,18 ( $\text{C}_2'$ ) ; 83,06 ( $\text{C}_3'$ ) ; 103,1 ( $\text{C}_3$ ) ; 112,74 et 116,50 ( $\text{C}_{3a}$  et  $\text{C}_{3'a}$ ) ; 116,75 ( $\text{C}_{4'a}$ ) ; 116,97 ( $\text{C}_8$ ) ; 117,88 ( $\text{C}_8$ ) ; 121,76 ( $\text{C}_{4a}$ ) ; 122,07 ( $\text{C}_6'$ ) ; 123,95 ( $\text{C}_5'$ ) ; 125,98 ( $\text{C}_5$ ) ; 126,77 ( $\text{C}_6$ ) ; 133,47 ( $\text{C}_7'$ ) ; 135,03 ( $\text{C}_7$ ) ; 153,19 ( $\text{C}_{8'a}$ ) ; 155,00 ( $\text{C}_{8a}$ ) ; 161,01 ( $\text{C}_4'$ ) ; 171,56 ( $\text{C}_2$ ) ; 172,75 ( $\text{C}_4$ ).

SM ( $m/z$ ) : 200 (B), 170 (A) (pics principaux).

Anal % calc pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$  : C 71,87 ; H 4,20 ; N 7,29. % Tr : C 71,56 ; H 4,31 ; N 7,26.



### Etude des densités électroniques

Les structures faisant l'objet de cette étude théorique ont été construites à l'aide du programme de Modélisation Moléculaire MAD (Oxford Molecular Ltd). L'optimisation de la géométrie et la recherche de la conformation de plus basse énergie de chaque molécule a été effectuée par Mécanique Moléculaire avec le champ de force MM2. Ces structures ainsi minimisées ont été dans un deuxième temps réoptimisées à l'aide de la méthode semi-empirique AM1 intégrée dans le module de Mécanique quantique MOPAC 6.0 [31]. Le mot clé PRECISE a été employé. La distribution des charges a été calculée avec les méthodes semi-empiriques MNDO et AM1, à des fins de comparaisons.

### Etude cristallographique du composé **5A**

Des cristaux prismatiques incolores ont été obtenus par évaporation lente d'une solution éthanolique à température ambiante. Les intensités diffractées ont été collectées à l'aide d'un diffractomètre automatique Enraf-Nonius CAD-4, utilisant la raie  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$ ) et un monochromateur en graphite. Les paramètres de la maille ainsi que les données relatives à la mesure sont rassemblés dans le tableau V. Les intensités de deux réflexions standard ont été contrôlées toutes les 90 min. Aucune dérive notable n'a été décelée. Un contrôle d'orientation a été effectué toutes les 200 réflexions. Les intensités ont été corrigées par le seul facteur de Lorentz-polarisation. 1 207 réflexions telles que  $I \geq 3\sigma(I)$  ont été considérées comme étant observées.

La structure a été résolue par les méthodes directes [MULTAN 80 ref 32] grâce au logiciel MOLEN [33]. Les atomes non-hydrogène affectés de coefficients d'agitation thermique anisotrope ont été affinés par une méthode de

moindres carrés. Les atomes d'hydrogène ont été localisés par Fourier-différence ou placés en positions théoriques, et ont été affinés avec une agitation thermique isotrope (tableau V). Les coordonnées fractionnaires et les facteurs d'agitation thermique équivalents des atomes non-hydrogène sont rassemblés dans le tableau VI. Les longueurs et les angles de liaisons sont donnés dans les tableaux VII et VIII respectivement.

**Tableau V.** Paramètres cristallins et sommaire des mesures et de l'affinement du composé **5A**.

Formule	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> N <sub>6</sub>
Couleur/forme	Prisme incolore
Masse moléculaire	188,19
Symétrie	Monoclinique
Groupe spatial	C <sub>2</sub> /c
Température, °C	20
Paramètres de la maille	
a, Å	8,552 (2)
b, Å	14,630 (2)
c, Å	14,812 (4)
β, deg	100,60 (2)
V, Å <sup>3</sup>	1 821,4 (7)
Nombre de motifs par maille Z	8
D calc, g cm <sup>-3</sup>	1,37
μ calc, cm <sup>-1</sup>	7,8
Diffractomètre/balayage	Enraf-Nonius CAD-4/ω - 2θ
Radiation, monochromateur	CuKα (λ = 1,54178 Å) graphite
Dimensions du cristal, mm	0,35 × 0,17 × 0,10
Largeur de balayage en ω	1,5 + 0,35 tan θ
Réflexions standard	1,1,1,2,2,2
Dérive	±3%
Réflexions mesurées	1 722
θ max, deg	65
Domaine de h,k,l	+10, +17, ±17
Détermination de la structure	MULTAN 80
Logiciel	MOLEN
Nombre de variables	159
Facteur de fiabilité R	0,072
Rw	0,077
Densité électronique résiduelle dans Fourier-différence final, e. Å <sup>-3</sup>	0,34 (7)

**Tableau VI.** Coordonnées atomiques avec leur déviation standard estimée entre parenthèses du composé **5A**.

Atome	x	y	z	B (Å <sup>2</sup> )
N1	0,2934 (5)	0,2912 (3)	0,6975 (3)	4,4 (1)
N3	0,2472 (6)	0,1510 (3)	0,7449 (3)	5,2 (1)
N7	0,4665 (5)	0,3454 (3)	0,5462 (3)	4,37 (9)
N8	0,5394 (5)	0,3374 (3)	0,4739 (3)	4,3 (1)
N9	0,5576 (6)	0,2524 (3)	0,4468 (3)	4,4 (1)
N13	0,4026 (8)	-0,0065 (4)	0,6102 (4)	7,6 (2)
C2	0,2297 (7)	0,2385 (4)	0,7575 (4)	5,2 (1)
C4	0,3288 (7)	0,1465 (4)	0,6717 (3)	4,3 (1)
C5	0,3577 (6)	0,2334 (4)	0,6420 (3)	3,9 (1)
C6	0,4389 (6)	0,2583 (3)	0,5665 (3)	3,6 (1)
C10	0,4954 (7)	0,2011 (4)	0,5055 (4)	4,4 (1)
C11	0,2820 (8)	0,3922 (4)	0,6942 (4)	6,1 (1)
C12	0,3707 (8)	0,0623 (4)	0,6374 (4)	5,3 (1)
C14	0,5911 (8)	0,4172 (4)	0,4288 (4)	6,0 (1)

**Tableau VII.** Longueurs de liaison en Angströms avec leur déviation standard estimée entre parenthèses du composé **5A**.

Atome 1	Atome 2	Distance	Atome 1	Atome 2	Distance
N1	C2	1,363 (8)	N8	C14	1,454 (8)
N1	C5	1,363 (7)	N9	C10	1,332 (7)
N1	C11	1,481 (8)	N13	C12	1,136 (9)
N3	C2	1,307 (8)	C4	C5	1,383 (8)
N3	C4	1,394 (8)	C4	C12	1,404 (8)
N7	N8	1,340 (6)	C5	C6	1,467 (7)
N7	C6	1,340 (7)	C6	C10	1,382 (8)
N8	N9	1,326 (6)			

## Matériel supplémentaire

Le matériel supplémentaire a été déposé à la British Library à Boston Spa, Wetherby, West Yorkshire, UK, comme matériel supplémentaire n° SUP 90390 et peut être obtenu en faisant la demande au Document Supply Center (ne pas oublier de rappeler le n° SUP correspondant).

## Remerciements

Nous remercions le Docteur Georges Trinquier (Laboratoire de Physique Quantique, Toulouse) pour ses conseils concernant l'étude théorique de la réactivité.

**Tableau VIII.** Angles de liaison en degrés et leur déviation standard estimée entre parenthèses du composé **5A**.

Atome 1	Atome 2	Atome 3	Angle	Atome 1	Atome 2	Atome 3	Angle
C2	N1	C5	107,2 (5)	N3	C4	C12	121,3 (5)
C2	N1	C11	123,6 (5)	C5	C4	C12	128,3 (5)
C5	N1	C11	129,1 (5)	N1	C5	C4	105,2 (5)
C2	N3	C4	104,1 (5)	N1	C5	C6	127,3 (5)
N8	N7	C6	102,9 (4)	C4	C5	C6	127,5 (5)
N7	N8	N9	115,0 (4)	N7	C6	C5	122,3 (5)
N7	N8	C14	121,5 (4)	N7	C6	C10	109,4 (5)
N9	N8	C14	123,5 (5)	C5	C6	C10	128,3 (5)
N8	N9	C10	104,3 (4)	N9	C10	C6	108,4 (5)
N1	C2	N3	113,0 (5)	N13	C12	C4	178,9 (7)
N3	C4	C5	110,4 (5)				

## Références

- 1 Mouysset G, Payard M, Couquelet J, Bastide P, Stenger A, Delhon A, Tisne-Versailles J, *Il Farmaco, Ed Sci* (1990) 45, 847
- 2 Oliveri-Mandala E, *Gazz Chim Ital* (1910) 40, 123
- 3 Huisgen R, Mitra A, Rodriguez Moran J, *Heterocycles* (1986) 2429
- 4 Stewart JM, Clark RL, Pike PE, *J Chem Eng Data* (1971) 16, 98
- 5 Fleury JP, Schoeni JP, Clerin D, Fritz H, *Bull Soc Chim Fr* (1976) 1831
- 6 Dean FM, Johnson RS, *J Chem Soc Perkin Trans I* (1981) 224
- 7 Mouysset G, Thèse, Université Paul Sabatier (Toulouse), 1988, 88 TOU 3/3
- 8 Mouysset G, Grassy G, Payard M, Commenges G, Carpy A, Couquelet J, *J Heterocycl Chem* (1988) 25, 1167
- 9 Hoberg H, *Liebigs Ann Chem* (1967) 707, 147
- 10 Ellis GP, Shaw D, *J Med Chem* (1972) 15, 865
- 11 Blandin F, Thèse, Université de Clermont 1 (Clermont-Ferrand), 1979
- 12 Boer TJ, Baker HJ, *Org Synth* (1963) 4, 250
- 13 Holzer N, *Tetrahedron* (1991) 74, 9783
- 14 Biagi G, Livi O, Settino AD, Lucacchini A, Mazzoni MR, Barili PL, *Il Farmaco, Ed Sci* (1985) 40, 75
- 15 Tsoleridis C, Stephanido-Stephanatou J, Alexandrou NE, *J Heterocycl Chem* (1980) 17, 1127
- 16 Rodios NA, *J Heterocycl Chem* (1984) 21, 1169
- 17 Arndt F, Scholtz H, Frobel E, *Liebigs Ann Chem* (1936) 521, 95
- 18 Huisgen R, *Angew Chem* (1963) 75, 604
- 19 Sustmann R, *Tetrahedron Lett* (1971) 29, 2717
- 20 Houk KN, Sims J, Duke RE, Strozier RW, George JK, *J Am Chem Soc* (1973) 95, 7278
- 21 Geittner J, Huisgen R, Sustmann R, *Tetrahedron Lett* (1977) 10, 881
- 22 Bihlmaier W, Huisgen R, Reissig HU, Voss S, *Tetrahedron Lett* (1979) 28, 2621
- 23 *1,3-Dipolar Addition Chemistry*, Padwa A. Ed, Wiley, New York, 1984
- 24 Mouysset G, Payard M, Teulade JC, Couquelet J, Grassy G, *Eur J Med Chem* (1989) 24, 73
- 25 Peratoner A, Azzarello E, *Gazz Chim Ital* (1908) 38, 76
- 26 Pedersen C, *Act Chem Scand* (1959) 13, 888
- 27 Ladyzhnikova TD, Mel'nikov AA, Solov'ev NA, Tselinskii IV, Altukhov KV, *Zh Org Khim* (1987) 23, 2624
- 28 Dewar MJS, Thiel W, *J Am Chem Soc* (1977) 99, 4899
- 29 Dewar MJS, Zoebisch EG, Healy EF, Stewart JJP, *J Am Chem Soc* (1985) 107, 3902
- 30 Huisgen R, *J Org Chem* (1976) 41, 403
- 31 Quantum Chemistry Program Exchange, Program n°455, Chemistry Department, Indiana University
- 32 Main P, Fiske SJ, Hull SE, Lessinger E, Germain G, Declercq JP, Woolfson MM (1980), *MULTAN 80*, Université de York (Royaume Uni) et Louvain (Belgique)
- 33 MOLEN (1990), Enraf-Nonius, Delft, The Netherlands