

Bernard Loubinoux*, Jean-Luc Colin et Samir Tabbache

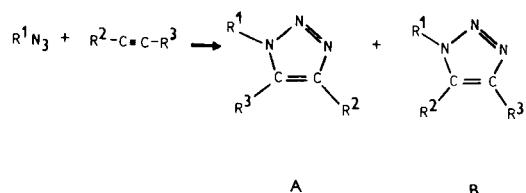
E.R.A. CNRS No. 558, Laboratoire de Chimie Organique 3, Université de Nancy I,
Faculté des Sciences, BP 239, 54506 Vandoeuvre les Nancy Cedex, France
Reçu le 27 Mai 1983

La synthèse d'aryloxyméthyl-1 triazoles-1,2,3, régulateurs de croissance potentiels des végétaux, est réalisée par cycloaddition de composés acétyléniques sur les azides correspondants; ces derniers sont eux-mêmes préparés par réaction entre l'azidure de sodium et les chlorures d'aryloxyméthyles.

J. Heterocyclic Chem., **21**, 1669 (1984).

Les triazoles ont fait l'objet de nombreuses études, du fait en particulier de leurs propriétés biologiques. Dans le cadre d'une recherche de produits nouveaux agissant sur la croissance des végétaux, nous nous sommes intéressés à la synthèse de triazoles-1,2,3 substitués en position 1 par différents groupements aryloxyméthyles (**1**) dont en particulier les produits **2** dérivés des acides aryloxyacétiques chlorés, herbicides bien connus [1].

Les triazoles-1,2,3 peuvent être préparés par condensation d'un azide sur une triple liaison [2]. Dans le cas de composés acétyléniques dissymétriques, deux isomères A et B peuvent se former (schéma 1).



La littérature cite quelques exemples pour lesquels l'azide utilisé a une structure du type **3** (X étant un hétéroatome ou un groupe d'hétéroatomes); elle ne cite qu'un seul exemple **4** de produit de structure **1** [3,4]. Une publication récente [5], concernant la synthèse de triazoles dérivés des acides aryloxyacétiques (l'hétérocycle étant fixé sur le noyau aromatique), nous incite à rapporter nos premiers résultats dans ce domaine.

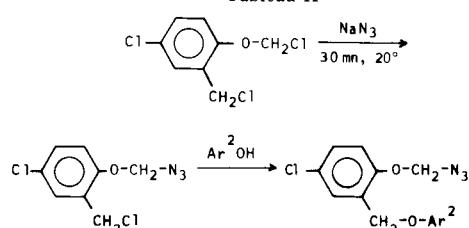
Tableau I



Ar ¹	Durée de la réaction à 20° en minutes	rmn (tétrachlorure de carbone)	
		δ ppm [a]	[a]
4-Cl-C ₆ H ₄	60	5,1 (singulet, 2 H), 6,8-7,4 (multiplet, 4 H)	
2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	60	5,1 (singulet, 2 H), 6,9-7,5 (multiplet, 3 H)	
2-CH ₂ Cl, 4-Cl-C ₆ H ₃ [b]	30	4,5 (singulet, 2 H), 5,1 (singulet, 2 H), 6,7-7,6 (multiplet, 3H)	

[a] Les azides (utilisés bruts dans la cyclocondensation) présentent aussi un spectre infrarouge caractéristique, ir: ν cm⁻¹ 2100 (N₃). [b] Le produit de condensation **5** est décrit dans la partie expérimentale.

Tableau II

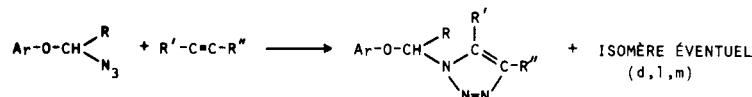


Ar ²	Rdt % [a]	F°	rmn (deutériochloroforme) δ ppm
4-Cl-C ₆ H ₄	50 [b]	56-58	4,85 (singulet), 4,95 (singulet, 4 H), 6,6-7,6 (multiplet, 7 H)
2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	52 [c]	86-88	5,05 (singulet), 5,15 (singulet, 4 H), 6,75-7,6 (multiplet, 6 H)
2,4,5-Cl ₃ -C ₆ H ₂	50 [d]	138-140	5,1 (singulet), 5,2 (singulet, 4 H), 6,2-7,6 (multiplet, 5 H)
2-CH ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃	48 [c]	118	2,3 (singulet, 3 H), 5,1 (singulet), 5,2 (singulet, 4 H), 6,6-7,6 (multiplet, 6 H)
4-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	60 [b]	—	1,1 (triplet, 3 H, J = 7,3 Hz), 2,5 (quadruplet, 2 H, J = 7,3 Hz), 4,9 (singulet), 4,95 (singulet, 4 H), 6,6-7,5 (multiplet, 7 H)

[a] Rendement en produits isolés purs, caractérisés par les spectres ir et rmn et par l'analyse centésimale. [b] Purification par chromatographie sur colonne de silice avec un éluant composé d'hexane (90%) et d'éther (10%). [c] Purification par recristallisation dans l'hexane. [d] Purification par recristallisation dans le benzène.

Les triazoles que nous avons préparés sont décrits dans les tableaux III, IV et V. Les différents azides que nous avons utilisés dans ces préparations sont pour la plupart des produits nouveaux obtenus par condensation de l'azidure de sodium sur les éthers chlorométhyliques correspondants (Tableaux I et II); les azides utilisés dans la synthèse de **1a-g**, sont des composés dont nous avons publié la préparation antérieurement [6]. L'obtention de tous ces azides est aisée; ils ont été utilisés bruts sans purification. Par contre, nous avons dû purifier certains composés de structure **6** afin d'obtenir à l'état pur le triazole correspondant de façon plus commode (Tableau II).

Tableau III



I	R	Ar	R'	R''	Temps (hours)	Température (°)	Rdt % [a]
a	CO_2CH_3	C_6H_5	C_6H_5	C_6H_5	24	100	57 [b]
b	CO_2CH_3	4-Cl-C ₆ H ₄	C_6H_5	C_6H_5	24	100	40 [b]
c	CO_2CH_3	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	C_6H_5	C_6H_5	24	100	30 [b]
d	CO_2CH_3	4-Cl-C ₆ H ₄	C_6H_5	H	24	100	50 [b,d]
e	CO_2CH_3	C_6H_5	CO_2CH_3	CO_2CH_3	1	100	90 [b]
f	CO_2CH_3	4-Cl-C ₆ H ₄	CO_2CH_3	CO_2CH_3	1	100	82 [b]
g	CO_2CH_3	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	CO_2CH_3	CO_2CH_3	1	100	84 [b]
h	H	4-Cl-C ₆ H ₄	$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	1	100	85 [c]
i	H	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	1	100	85 [c]
j	H	4-Cl-C ₆ H ₄	C_6H_5	C_6H_5	24	100	50 [c]
k	H	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	C_6H_5	C_6H_5	24	100	54 [c]
l	H	4-Cl-C ₆ H ₄	C_6H_4	H	7	100	69 [e,f]
m	H	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	C_6H_5	H	7	100	68 [c,f]

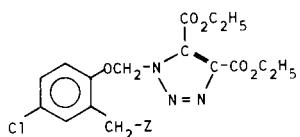
[a] Rendements en produits isolés purs, par chromatographie sur colonne de silice avec un éluant composé d'hexane (60%) et d'éther (40%). [b] Rendements calculés sur 3 étapes, basés sur Ar-O-CH₂-COOCH₃. [c] Rendements calculés sur 2 étapes, basés sur Ar-O-CH₂Cl. [d] **1** ($\text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}'' = \text{H}$): 68%; **1'** ($\text{R}' = \text{H}$, $\text{R}'' = \text{C}_6\text{H}_5$): 32%. [e] **1**: 86%, **1'**: 14%. [f] **1**: 52%, **1'**: 48%.

Le phénoxyméthyl-1 triazole **4** dont la synthèse est rapportée dans la littérature [4] a été préparé dans le toluène à reflux pendant 12 heures. Pour notre part, nous avons effectué la cyclocondensation en chauffant le mélange des deux réactifs en l'absence de solvant, selon une méthode précédemment utilisée en série glycosidique [7]. Nous avons obtenu de bons rendements pour des durées faibles de réaction dans le cas de l'acétylène dicarboxylate

d'éthyle ou de méthyle. Par contre, la réaction est plus difficile quand on utilise le diphenylacétène ou le phénylacétène. Avec ce dernier réactif, deux triazoles isomères sont formés (**1** et **1'**, **d**, **l**, **m**). Nous les avons séparés l'un de l'autre par chromatographie sur colonne de silice. L'attribution des structures respectives a été faite à l'aide des spectres de rmn et des données de la littérature (4 et références citées); en effet, la résonance des protons aromatiques des phényl-5 triazoles se traduit par un singulet, alors que pour les phényl-4 triazoles, un multiplet est obtenu; les tentatives que nous avons faites pour confirmer cette attribution à l'aide de l'effet Overhauser ne nous ont pas conduits à des résultats significatifs.

Tableau IV

Préparation des triazoles **1** de structure:



I	Z	Durée de réaction (heures)	Température (°)	Rdt % [a]
n	Cl	0,5	70	70 [b]
o	4-Cl-C ₆ H ₄ -O-	0,5	70	72 [b]
p	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ -O-	0,5	100	92 [c]
q	2,4,5-Cl ₃ C ₆ H ₂ -O-	0,5	150	94 [c]
r	2-Me-4-Cl-C ₆ H ₄ -O-	0,5	100	98 [c]
s	4-Et-C ₆ H ₄ -O-	0,5	70	93 [c]
t	4,5-(CO ₂ C ₂ H ₅) ₂ C ₂ N ₃ -{1}-	0,5	70	70 [b]

[a] Rendements en produits isolés purs par chromatographie sur colonne de silice avec un éluant composé d'hexane (60%) et d'éther (40%). [b] Rendements calculés sur 3 étapes, basés sur la quantité de chlorométhyl-2 chloro-4 chlorométhoxybenzène utilisée, les intermédiaires étant utilisés bruts. [c] Rendements basés sur l'azide **5** purifié comme indiqué dans le tableau II.

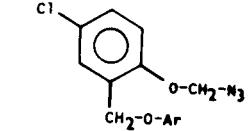
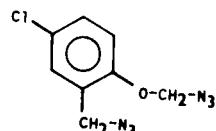
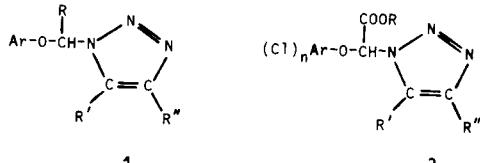


Tableau V

Description des triazoles 1

Composé 1	Formule brute (masse molaire)	Analyse %					RMN (deutériochloroforme) δ ppm [a]
		C	Calculé/Trouvé H	N	Cl	F°	
1a	$C_{23}H_{19}N_3O_3$ (385,42)	71,68 71,65	4,97 4,92	10,90 10,98	— —	— —	3,5 (singulet, 3 H), 6,65 (singulet, 1 H), 6,7-7,6 (multiplet, 15 H)
1b	$C_{23}H_{18}ClN_3O_3$ (419,87)	65,80 65,70	4,32 4,45	10,01 10,03	8,44 8,42	— —	3,6 (singulet, 3 H), 6,65 (singulet, 1 H), 6,8-7,7 (multiplet, 14 H)
1c	$C_{23}H_{17}Cl_2N_3O_3$ (454,31)	60,81 60,72	3,77 3,78	9,25 9,16	15,61 15,35	— —	3,5 (singulet, 3 H), 6,7 (singulet, 1 H), 6,9-7,6 (multiplet, 13 H)
1d	$C_{11}H_{14}ClN_3O_3$ (343,77)	59,40 59,32	4,11 3,78	12,22 12,30	10,31 10,22	108 (éther)	3,65 (singulet, 3 H), 6,75-7,3 (multiplet, 5 H), 7,45 (singulet, 5 H), 7,7 (singulet, 1 H)
1'd	$C_{11}H_{14}ClN_3O_3$ (343,77)	59,40 59,13	4,11 4,04	12,22 12,06	10,31 10,33	78-80 (éther)	3,8 (singulet, 3 H), 6,8-7,5 (multiplet, 8 H), 7,6-8,0 (multiplet, 2 H), 8,15 (singulet, 1 H)
1e	$C_{15}H_{15}N_3O_7$ (349,30)	51,58 51,62	4,33 4,35	12,03 11,84	— —	63-65 (éther)	3,6-3,9 (multiplet, 9 H), 6,9-7,5 (multiplet, 6 H)
1f	$C_{15}H_{14}ClN_3O_7$ (383,74)	46,95 47,13	3,68 3,49	10,95 10,82	9,24 9,03	— —	3,7-3,9 (multiplet, 9 H), 6,8-7,4 (multiplet, 5 H)
1g	$C_{15}H_{13}Cl_2N_3O_7$ (418,19)	43,08 42,84	3,13 3,01	10,05 9,90	16,96 17,26	84 (éther)	3,7-4,8 (multiplet, 9 H), 7,0-7,4 (multiplet, 4 H)
1h	$C_{15}H_{16}ClN_3O_5$ (353,76)	50,93 51,21	4,56 4,60	11,88 11,79	10,02 9,90	— —	1,3 (triplet, 6 H, $J = 6,7$ Hz), 4,4 (quadruplet, 4 H, $J = 6,7$ Hz), 6,5 (singulet, 2 H), 7,0-7,4 (multiplet, 4 H)
1i	$C_{15}H_{15}Cl_2N_3O_5$ (388,21)	46,41 46,57	3,89 3,99	10,82 10,69	18,26 17,94	— —	1,3 (triplet, 6 H, $J = 6,7$ Hz), 4,3 (quadruplet, 4 H, $J = 6,7$ Hz), 6,4 (singulet, 2 H), 7,1-7,4 (multiplet, 3 H)
1j	$C_{21}H_{16}ClN_3O$ (361,83)	69,71 69,68	4,46 4,38	11,61 11,68	9,80 9,85	124-125 (hexane)	6,0 (singulet, 2 H), 6,8-7,7 (multiplet, 14 H)
1k	$C_{21}H_{15}Cl_2N_3O$ (396,28)	63,65 63,58	3,82 3,92	10,60 10,61	17,89 18,14	143 (hexane)	5,45 (singulet, 2 H), 6,6-8,0 (multiplet, 13 H)
1l	$C_{12}H_{12}ClN_3O$ (285,73)	63,05 63,07	4,23 4,25	14,71 14,76	12,41 12,36	117-118 (éther)	6,2 (singulet, 2 H), 6,9-8,0 (multiplet, 10 H)
1'l	$C_{12}H_{12}ClN_3O$ (285,73)	63,05 63,12	4,23 4,21	14,71 14,64	12,41 12,43	— —	6,1 (singulet, 2 H), 6,9-7,8 (multiplet, 10 H)
1m	$C_{15}H_{11}Cl_2N_3O$ (320,18)	56,27 56,28	3,46 3,46	13,12 13,14	22,15 22,09	99-100 (éther)	6,3 (singulet, 2 H), 7,1-8,1 (multiplet, 9 H)
1'm	$(C_{12}H_{11}Cl_2N_3O)$ (320,18)	56,27 56,43	3,46 3,40	13,12 12,92	22,15 22,12	116-117 (éther)	6,3 (singulet, 2 H), 7,3-7,9 (multiplet, 9 H)
1n	$C_{16}H_{11}Cl_2N_3O_5$ (402,24)	47,77 47,59	4,26 4,26	17,63 17,52	10,44 10,28	— —	1,35 (triplet, 6 H, $J = 6,7$ Hz), 4,1-4,7 (multiplet, 6 H), 6,55 (singulet, 2 H), 7,0-7,5 (multiplet, 3 H)

Composé 1	Formule brute (masse molaire)	Analyse %					Tableau V (suite)	RMN (deutériochloroforme) δ ppm [a]
		C	Calculé/Trouvé H	N	Cl	F°		
1o	$C_{22}H_{21}Cl_2N_3O_6$ (494,34)	53,45 53,39	4,28 4,28	14,34 14,53	8,50 8,46	74-76 (hexane)	1,30 (triplet, $J = 6,7$ Hz), 1,4 (triplet, $J = 6,7$ Hz, 6 H), 4,3 (quadruplet, $J = 6,7$ Hz), 4,4 (quadruplet, $J = 6,7$ Hz, 4 H), 4,8 (singulet, 2 H), 6,45 (singulet, 2 H), 6,65-7,8 (multiplet, 7 H)	
1p	$C_{22}H_{20}Cl_2N_3O_6$ (528,78)	49,97 49,93	3,81 3,85	20,11 19,99	7,94 7,79	70-72 (hexane)	1,35 (triplet, $J = 6,7$ Hz), 1,40 (triplet, $J = 6,7$ Hz, 6 H), 4,40 (quadruplet, $J = 6,7$ Hz), 4,45 (quadruplet, $J = 6,7$ Hz, 4 H), 4,95 (singulet, 2 H), 6,5 (singulet, 2 H), 6,7-7,6 (multiplet, 6 H)	
1q	$C_{22}H_{19}Cl_4N_3O_6$ (563,22)	46,91 46,72	3,40 3,25	25,18 25,30	7,04 7,12	91-92 (hexane)	1,35 (triplet, $J = 6,7$ Hz), 1,40 (triplet, $J = 6,7$ Hz, 6 H), 4,4 (quadruplet, 4 H, $J = 6,7$ Hz), 4,95 (singulet, 2 H), 6,55 (singulet, 2 H), 7,0-7,6 (multiplet, 5 H)	
1r	$C_{23}H_{23}Cl_2N_3O_6$ (508,36)	54,34 54,15	4,56 4,47	13,95 14,10	8,26 8,06	66-68 (hexane)	1,35 (triplet, $J = 6,7$ Hz), 1,4 (triplet, $J = 6,7$ Hz, 6 H), 2,2 (singulet, 3 H), 4,40 (quadruplet, $J = 6,7$ Hz), 4,45 (quadruplet, $J = 6,7$ Hz, 4 H), 4,85 (singulet, 2 H), 6,5 (singulet, 2 H), 6,7-7,6 (multiplet, 6 H)	
1s	$C_{24}H_{26}ClN_3O_6$ (487,94)	59,07 59,12	5,37 5,31	7,26 7,19	8,61 8,54	— —	1,30 (triplet, $J = 6,7$ Hz), 1,35 (triplet, $J = 6,7$ Hz, 6 H), 2,6 (quadruplet, 2 H, $J = 6,7$ Hz), 4,35 (quadruplet, $J = 6,7$ Hz), 4,40 (quadruplet, $J = 6,7$ Hz, 4 H), 4,9 (singulet, 2 H), 6,55 (singulet, 2 H), 6,65 (multiplet, 7 H)	
1t	$C_{24}H_{27}ClN_3O_6$ (578,97)	49,79 49,67	4,70 4,69	6,12 6,15	14,51 14,32	— —	1,4 (triplet, 12 H, $J = 6,7$ Hz), 4,40 (quadruplet, $J = 6,7$ Hz), 4,45 (quadruplet, $J = 6,7$ Hz, 8 H), 5,7 (singulet, 2 H), 6,5 (singulet, 2 H), 6,9-7,4 (multiplet, 3 H)	

[a] Dans le cas du produit **1k** le spectre de rmn est effectué dans le deutériobenzène.

PARTIE EXPERIMENTALE

1 - Ethers chloro et bromométhyliques.

Les éthers chlorométhyliques sont préparés par action du pentachlorure de phosphore sur les éthers méthyliques correspondants selon une méthode décrite précédemment par d'autres auteurs [8]. Pour notre part, nous avons trouvé que cette méthode appliquée au méthyl-2 chloro-4 anisole conduisait directement au chlorométhyl-2 chloro-4 chlorométhoxybenzène que nous avons utilisé pour préparer certains azides, ($E_{b,10} = 110^\circ$, rendement = 70%). L'étude des propriétés chimiques de ce composé fera l'objet d'une autre publication.

Les bromo-2 aryloxyacétates sont préparés par action du *N*-bromosuccinimide sur les aryloxyacétates correspondants dans des conditions radicales [6].

2 - Azides.

Méthode générale de condensation.

Un mélange de 10 mmoles d'éther halogénométhylique, 11 mmoles d'azidure de sodium, 0,5 mmoles de bromure de tétrabutylammonium et 5 ml d'eau est agité à la température ambiante pendant le temps précisé dans le tableau I ou le tableau II. On effectue ensuite trois extractions successives avec 30 ml d'éther. La solution obtenue est lavée à l'eau, séchée à l'aide de sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite pour donner l'azide brute, utilisé tel quel.

Le diazide **5** est obtenu après 10 heures à 60° en utilisant 2,5 équivalents d'azidure de sodium, ir ν cm⁻¹: 2100 (N₃); rmn (tétrachlorure de carbone): δ ppm 4,3 (singulet), 5,1 (singulet), 6,8-7,1 (multiplet).

Produits **6**.

Un mélange de 30 mmoles de phénol et de 30 mmoles de carbonate de potassium sec est agité pendant 1 heure à 20° dans 50 ml d'éthanol anhydre, sous atmosphère d'azote. Après addition de 30 mmoles de composé chlorométhylé, le milieu réactionnel est porté à 65° et maintenu à cette température durant 6 heures, toujours sous atmosphère d'azote. En fin de réaction et après refroidissement, l'éthanol est évaporé sous pression réduite; on additionne alors 50 ml d'eau et effectue trois extractions successives avec 50 ml de dichlorométhane.

La solution obtenue est lavée en deux fois avec une solution aqueuse de soude 3*N*, séchée à l'aide de sulfate de magnésium, puis concentrée sous pression réduite.

Dans le cas où l'on condense le trichloro-2,4,5 phénol, le traitement du produit de la réaction est différent: après évaporation de l'éthanol, le solide obtenu est essoré, lavé à l'eau (trois fois 50 ml), lavé avec une solution aqueuse de soude 3*N* (deux fois 50 ml) puis lavé à nouveau à l'eau (50 ml). Le solide résiduel est séché sous pression réduite.

Les méthodes de purification des produits bruts sont précisées dans le tableau II.

3 - Triazoles.

Le mélange de 10 mmoles d'azide et de 20 mmoles de composé acéténique est maintenu sous agitation à la température et pendant le temps indiqués dans les tableaux III et IV. (L'évolution de la réaction est aisément suivie par chromatographie sur couche mince de silice). En fin de réaction et après refroidissement, ou les produits sont purifiés sur colonne de silice avec un éluant composé d'hexane (60%) et d'éther (40%).

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] P. C. Kearney et D. D. Kaufman, "Herbicides", M. Dekker, New York, Vol 1, 1975, pp 1-128.
- [2] F. Moulin, *Helv. Chim. Acta*, **23**, 167 (1952).
- [3] H. Böhme, D. Morf et E. Mundlos, *Chem. Ber.*, **89**, 2869 (1956).
- [4] G. Garcia-Munoz, R. Madronero, M. Rico et M. C. Saldana *J. Heterocyclic Chem.*, **6**, 921 (1969).
- [5] A. Da Settimo, O. Livi, G. Biagi, G. Primafiore et G. Masoni, *Farmaco Ed. Sci.*, **37**, 728 (1982).
- [6] J. L. Colin, B. Loubinoux, *Synthesis*, 568 (1983).
- [7] F. Chrétien et B. Gross, *J. Heterocyclic Chem.*, **19**, 263 (1982).
- [8] H. Gross et W. Bürger, *Org. Synth.*, Coll Vol V, 221 (1973).

English Summary.

The preparation of 1-aryloxymethyl-1,2,3-triazoles, potential biologically active compounds particularly in the pesticide field, is described. The action of sodium azide on aryloxymethyl halides gave aryloxymethyl azides. The cycloaddition reactions of azides with acetylenic compounds provided the expected triazoles in good yields.