

Systèmes aromatiques à 10 électrons π dérivés de l'aza-3a pentalène. XVII.
Tautomérie azido/tétrazole dans la série du pyrazole

Ermítas Alcalde et Javier de Mendoza

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia,
Universidad de Barcelona, Barcelona, Espagne

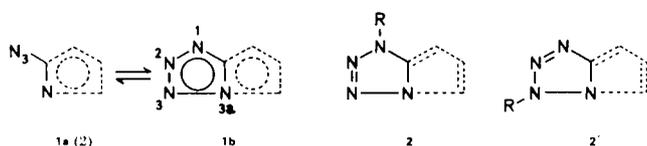
et *José Elguero*

Centre de Chimie Organique, Université des Sciences et Techniques du Languedoc,
Place E. Bataillon, 34060 Montpellier Cedex, France

Reçu le 2 Juiller 1974

L'étude par IR et RMN de douze azido-3 (ou -5) pyrazoles en milieu neutre a montré que la seule forme présente est l'azide. Dans le cas des dérivés *N*-acétylés et *N*-H c'est l'isomère (tautomère) azido-3 qui est le plus stable. Les azido-3 pyrazoles sont les seuls polyazoles pour lesquels on observe en RMN (solvant: DMSO) des couplages entre les protons du cycle et le proton fixé sur l'azote. En milieu basique, on obtient les anions correspondants aux azido-3 pyrazoles *N*-H: ces anions évoluent lentement, en suivant une cinétique d'ordre 1, vers des anions bicycliques dérivés de l'aza-3a pentalène, les pyrazolo[1,5-*d*]tétrazoles. Cette évolution a été suivie par IR et RMN.

Poursuivant nos recherches sur des systèmes hétéroaromatiques dérivant de l'aza-3a pentalène par substitution d'un CH- par un atome d'azote "pyridinique" (1), nous nous sommes intéressés aux tétraaza-1,2,3,3a pentalènes (1b), isomères cycliques des azidoazoles (1a).



Bien que la tautomérie azido/tétrazole en série hétérocyclique pentagonale n'ait fait l'objet d'aucune étude systématique, il semble d'après les éléments dont on dispose (3,4), que les azidoazoles existent sous la forme azide (1a), sauf si l'un des atomes d'azote du cycle tétrazole est substitué: produits 2 et 2' (5).

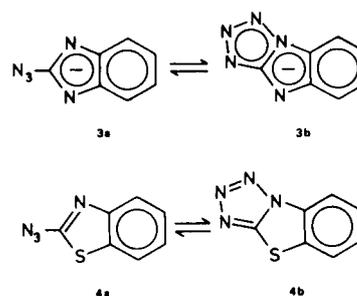
Resultats et discussion.

L'étude spectroscopique de la tautomérie azido/tétrazole (6) est fondée sur deux méthodes: l'infrarouge et la résonance magnétique nucléaire. L'ultraviolet ne donne pas de résultats satisfaisants, l'absorption vers 280 nm (11) des azides est de faible intensité, ce qui rend son observation aléatoire.

En infrarouge, aussi bien en solution qu'à l'état solide, les azides se caractérisent par une bande fine et intense, parfois dédoublée, située vers 2090-2170 cm^{-1} et attribuable à la vibration ν_{as} (3,12). Dans les dérivés possédant

une structure tétrazole (hétérocycles π -déficients; thiazoles; produits *N*-substitués 2 et 2') cette bande disparaît. Le noyau tétrazolique est plus difficile à caractériser [sa bande la plus typique apparaît dans la région 1000-1100 cm^{-1} (13)], en conséquence la présence d'une faible quantité de tautomère tétrazolique est difficile à détecter par IR.

La vitesse d'interconversion azide \rightleftharpoons tétrazole étant lente dans l'échelle de temps de la RMN (4), on observera les deux formes à condition que la concentration de la moins abondante soit au moins égale à 5%. L'attribution des signaux à l'un ou l'autre des tautomères est très simple quand la cyclisation s'accompagne d'une perte de symétrie [de C_{2v} à C_s : cas des azido-2 pyrimidines (14) et de l'anion de l'azido-2 benzimidazole (3a) (15)]; dans les autres cas il faudra faire intervenir des considérations sur les déplacements chimiques [voir pour l'étude en RMN du proton de l'équilibre azido-2 benzothiazole (4a) \rightleftharpoons tétrazolo[1,5-*b*]benzothiazole (4b), la référence (16)].



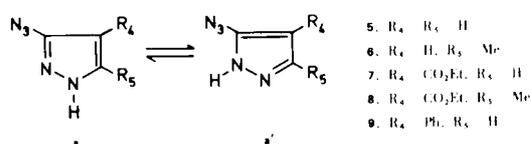
Un travail précédent de cette série (17) ayant montré qu'il n'est pas possible d'accoler un cycle imidazolique à un tétrazole pris comme produit de départ, les azidopyrazoles du présent travail ont été préparés en partant d'un pyrazole. Trois méthodes ont été utilisées:

a) l'action du nitrite de sodium en milieu acide sur les hydrazinoazoles,

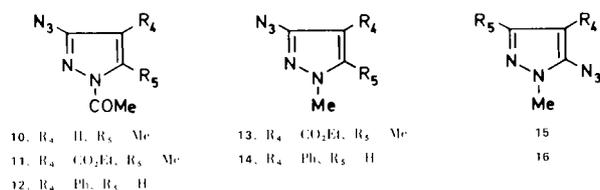
b) l'action de l'azoture de sodium sur les sels de diazonium des azoles,

c) l'action de ce même nucléophile, mais vis-à-vis des dérivés halogénés.

Bien que cette dernière méthode ait échoué [dû au manque de mobilité de l'halogène dans le cas des pyrazoles (18)] nous avons pu préparer les cinq azides suivants:



A partir de ces produits nous avons préparé les dérivés acétylés **10** à **12**, et les dérivés méthylés **13** à **15** (le dernier dérivé méthylé, **16**, a été préparé par la méthode b, voir plus loin).



Molécules neutres: étude infrarouge.

Nous avons réuni dans le Tableau I les vibrations les plus caractéristiques de ces composés. En général les azides présentent deux bandes de vibration de valence, l'asymétrique vers 2100-2200 cm⁻¹ et la symétrique vers 1200-1300 cm⁻¹ qui, assez souvent, apparaissent comme des doublets ou des triplets (3, 12). Dans tous les produits, et quel que soit le milieu utilisé, nous avons observé des bandes ν_{as}(N₃) très intenses et aussi des bandes dans la région de la vibration ν_s(N₃). Dans la région 1000-1100 cm⁻¹ on observe également quelques bandes, dont certaines fortes, mais nous avons déjà dit qu'on ne peut pas les attribuer sans ambiguïté au noyau tétrazolique.

En conclusion, d'après le critère utilisant l'infrarouge, l'équilibre tautomère des azidopyrazoles est fortement ou totalement déplacé vers la forme **1a**.

Dans le cas du mélange des dérivés *N*-méthylés **14** et **16** on observe dans le DMSO deux bandes ν_{as}(N₃) bien séparées, à 2130 et 2190 cm⁻¹: le fait d'avoir isolé le dérivé **14** pur (voir plus loin) nous permet d'attribuer la bande à 2190 cm⁻¹ à l'isomère azido-5 (**16**). Remarquons que dans le produit **9** cette bande se trouve à 2130 cm⁻¹,

ce qui peut être considéré comme une indication en faveur du tautomère azido-3, **a**.

Molécules neutres: étude RMN.

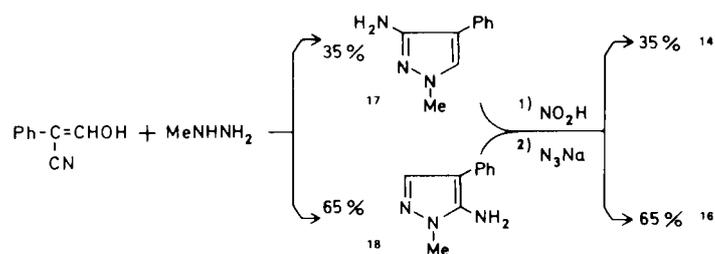
L'examen des spectres RMN (Tableau II) des produits **5** à **16** montre dans tous les cas des signaux correspondant à une forme unique: compte tenu du fait que les tautomères azido et tétrazole donnent des signaux distincts en RMN et que d'après l'IR, l'existence de la forme azide est établie sans ambiguïté, on peut conclure que dans les solvants utilisés (dont deux communs aux deux méthodes), les produits **5** à **16** se trouvent entièrement sous forme azide.

Une fois établi que ce sont des azidopyrazoles, il reste à déterminer la position du substituant sur l'azote: isomérisie des dérivés méthylés, **13** à **16**, et acétylés, **10** à **12**, et tautomérie annulaire des pyrazoles NH, **5** à **9**.

Dérivés *N*-méthylés.

Par action du diazométhane sur l'azido-3(5) carbéthoxy-4-méthyl-5(3) pyrazole (**8**), on obtient un mélange de deux dérivés *N*-méthylés, **13** et **15**, que nous n'avons pas séparé; nous avons attribué la structure **13** au moins abondant (40%) à cause du blindage important du signal du *C*-méthyle dans le benzène (Tableau II) qui, d'après des critères établis pour d'autres pyrazoles (19,20), prouve qu'il se trouve en position 5.

L'action de l'iode de méthyle en milieu basique sur l'azido-3(5) phényl-4 pyrazole (**9**), conduit à un produit unique **14** dont la structure découle de l'effet de solvant important du proton H₅ (19,20) (Tableau II). Pour confirmer cette attribution et pour obtenir son isomère, **16**, nous avons fait la suite de réactions suivantes:



La réaction entre la méthylhydrazine et le formyl-2 phényl-2 acétonitrile a été décrite par Aspart-Pascot (21, 22). Nous avons effectuée la réaction dans le butanol et obtenu un mélange d'aminopyrazoles **17** et **18** dans les proportions de 35-65% [identifiés par RMN et IR grâce aux données d'Aspart-Pascot (21)]. Ce mélange est transformé en sels de diazonium, puis en azides, **14** et **16**, dans les mêmes proportions.

Dérivés *N*-acétylés.

L'acétylation des dérivés **6**, **8** et **9** a conduit à un seul dérivé, respectivement **10**, **11** et **12**; on sait que les

TABLEAU I

Spectres infrarouge des azidopyrazoles: vibrations ν_3 et ν_{NCOMe} , en cm^{-1}

| Vibration | Solvant/milieu | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 + 15 | 14 | 14 + 16 | |
|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| $\nu_{\text{as}}(\text{N}_3)$ | chloroforme | 2130(F) | 2130(F) | 2140(F) | 2130(F) | 2130(F) | 2145(F) 2125(F) | 2140(F) | 2170(f) 2138(F) | 2160(m,é) 2140(F) | 2130(F) 2095(f,é) | 2203(m) 2137(F) | |
| | | 2125(F) | 2130(F) | 2138(F) | 2130(F) | 2130(F) | 2130(F) | 2138(F) | 2170(f) 2138(F) | 2162(m,é) 2140(F) | 2130(F) 2090(f,é) | 2190(F) 2130(F) 2100(f) | |
| | bromure de potassium | 2185(f) 2125(F) 2080(f) | 2145(m,é) 2128(F) | 2140(F) 2122(F) | 2110(F) | 2130(F) | 2130(F) | 2150(F) 2130(F) | 2140(F) | 2175(f) 2138(F) 2095(f,é) | 2170(m,é) 2140(F) | 2130(F) 2110(f,é) 2090(f,é) | 2130(F) 2110(f,é) 2090(f) |
| | | — | 1280(m) | 1265(m) | 1279(f) | 1282(m) 1252(f) | 1280(m) | 1250(F) | 1291(F) 1282(m) 1265(F) | 1278(m) | 1285(m) 1268(m) | 1285(m) 1268(m) | — |
| | Region de $\nu_s(\text{N}_3)$ | DMSO | 1230(f) | 1245(m) | 1265(m) | 1211(F) | 1285(m) 1254(m) | 1280(f) 1245(f) | 1250(m) 1215(m) | 1295(m) 1268(m) 1235(F) | 1228(F) 1275(m,é) | 1288(f) 1268(m) 1220(f) | 1268(f) 1250(f) 1208(F) |
| | | | 1228(m) | 1265(m) 1252(F) | 1290(m) 1260(F) 1235(f) | 1240(f,é) 1225(m,é) 1210(F) | 1282(F) 1254(F) | 1280(f) 1248(m) | 1240(F,é) 1206(F) | 1285(m) 1270(m) 1242(F) | 1276(F) 1226(F) 1210(m,é) | 1288(m) 1268(m) 1222(m) | 1286(F) 1266(F) 1213(m) |
| chloroforme | | — | — | — | — | — | 1732(F) | 1748(F) | 1733(F,1) | — | — | — | |
| ν_{NCOMe} | DMSO | — | — | — | — | — | 1735(F,1) | 1750(F) | 1738(F,1) | — | — | — | |
| | bromure de potassium | — | — | — | — | — | 1730(F) | 1750(F) | 1723(F,1) | — | — | — | |

F: intense; m: moyenne; f: faible; é: épaulement; l: bande large.

TABLEAU II

Spectres RMN des azidopyrazoles

| Solvant | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 15 | 14 | 16 |
|----------------------|--|--|--|---|---|---|---|--|---|---|--|--|
| deutéro-chloro-forme | H ₄ : 6.01(d) H ₅ : 7.55(d) H ₁ : 3.34 J ₄₅ = 2.35 | H ₄ : 5.75(é) Me ₅ : 2.30(d) H ₁ : 1.6(é) J _{4Me} = 0.65 | $\begin{matrix} \text{H}_4: 1.35(\text{t}) \\ \text{H}_5: 4.31(\text{q}) \\ \text{H}_6: 8.01 \\ \text{H}_1: 11.4(\acute{\epsilon}) \\ \text{JEt} = 7.0 \end{matrix}$ | $\begin{matrix} \text{H}_4: 1.37(\text{t}) \\ \text{H}_5: 4.33(\text{q}) \\ \text{Me}_5: 8.01 \\ \text{H}_1: - \\ \text{JEt} = 7.0 \end{matrix}$ | Ph ₄ : 7.2-7.8(m) H ₅ : 7.54 H ₁ : - | H ₄ : 5.82(q) Me ₅ : 2.52(d) MeCO: 2.62 J _{4Me} = 1.0 | Ph ₄ : 7.2-7.7(m) H ₅ : 8.32 MeCO: 2.63 | $\begin{matrix} \text{H}_4: 1.37(\text{t}) \\ \text{H}_5: 4.32(\text{q}) \\ \text{Me}_5: 2.85 \\ \text{MeCO: 2.66} \\ \text{JEt} = 7.0 \end{matrix}$ | Ph ₄ : 7.2-7.7(m) H ₅ : 8.32 MeCO: 2.63 | $\begin{matrix} \text{H}_4: 1.35(\text{t}) \\ \text{H}_5: 4.30(\text{q}) \\ \text{Me}_5: 2.48 \\ \text{NMe}: 3.72 \\ \text{JEt} = 7.0 \end{matrix}$ | Ph ₄ : 7.2-7.7(m) H ₅ : 7.38 NMe: 3.78 | Ph ₄ : 7.2-7.7(m) H ₅ : 7.80 NMe: 4.04 |
| DMSO-d ₆ | H ₄ : 5.99(t) H ₅ : 7.71(q) H ₁ : 8.00(é) J ₁₅ = 1.45 J ₁₄ = 2.10 J ₄₅ = 2.25 | H ₄ : 5.74(m) Me ₅ : 2.19(d) H ₁ : 11.2(é) J ₁₄ = 2.05 J _{4Me} = 0.75 | $\begin{matrix} \text{H}_4: 1.26(\text{t}) \\ \text{H}_5: 4.21(\text{q}) \\ \text{H}_6: 8.25(\acute{\epsilon})(\text{a}) \\ \text{H}_1: 13.3(\acute{\epsilon}) \\ \text{J}_{15} = 1.80 \\ \text{JEt} = 7.0 \end{matrix}$ | $\begin{matrix} \text{H}_4: 1.29(\text{t}) \\ \text{H}_5: 4.21(\text{q}) \\ \text{Me}_5: 2.42 \\ \text{H}_1: 13.5(\acute{\epsilon}) \\ \text{J}_{15} = 1.80 \\ \text{JEt} = 7.0 \end{matrix}$ | Ph ₄ : 7.2-7.8(m) H ₅ : 8.18(d)(c) H ₁ : 12.9(é) J ₁₅ = 1.80 | H ₄ : 6.20(q) Me ₅ : 2.47(d) MeCO: 2.55 J _{4Me} = 1.0 | Ph ₄ : 7.3-7.8(m) H ₅ : 8.94 MeCO: 2.60 | $\begin{matrix} \text{H}_4: 1.30(\text{t}) \\ \text{H}_5: 4.29(\text{q}) \\ \text{Me}_5: 2.72 \\ \text{MeCO: 2.58} \\ \text{JEt} = 7.0 \end{matrix}$ | Ph ₄ : 7.2-7.6(m) H ₅ : 8.05 NMe: 3.80 | $\begin{matrix} \text{H}_4: 1.31(\text{t}) \\ \text{H}_5: 4.41(\text{q}) \\ \text{Me}_5: 2.28 \\ \text{NMe: 3.58} \\ \text{JEt} = 7.0 \end{matrix}$ | Ph ₄ : 7.2-7.9(m) H ₅ : 8.23 NMe: 4.06 | |
| hexa-deutéro-benzene | H ₄ : 5.60(d) H ₅ : 6.90(d) H ₁ : 7.16(é) J ₄₅ = 2.4 | H ₄ : 5.40(m) Me ₅ : 1.88(d) H ₁ : 12.9 J _{4Me} = 0.6 | $\begin{matrix} \text{H}_4: 1.05(\text{t}) \\ \text{H}_5: 4.08(\text{q}) \\ \text{H}_6: 7.36 \\ \text{H}_1: - \\ \text{JEt} = 7.0 \end{matrix}$ | $\begin{matrix} \text{H}_4: 1.08(\text{t}) \\ \text{H}_5: 4.12(\text{q}) \\ \text{Me}_5: 2.06 \\ \text{H}_1: - \\ \text{JEt} = 7.0 \end{matrix}$ | Ph ₄ : 7.0-7.5(m) H ₅ : 8.07 MeCO: 2.15 | H ₄ : 5.30(q) Me ₅ : 2.33(d) MeCO: 2.19 J _{4Me} = 1.0 | Ph ₄ : 7.0-7.5(m) H ₅ : 8.07 MeCO: 2.15 | $\begin{matrix} \text{H}_4: 1.07(\text{t}) \\ \text{H}_5: 4.07(\text{q}) \\ \text{Me}_5: 2.68 \\ \text{MeCO: 2.16} \\ \text{JEt} = 7.0 \end{matrix}$ | Ph ₄ : 7.1-7.6(m) H ₅ : 6.63 NMe: 3.03 | $\begin{matrix} \text{H}_4: 1.15(\text{t}) \\ \text{H}_5: 4.16(\text{q}) \\ \text{Me}_5: 2.03 \\ \text{NMe: 2.92} \\ \text{JEt} = 7.0 \end{matrix}$ | Ph ₄ : 6.9-7.5(m) H ₅ : 7.50 NMe: 3.56 | |

d: doublet; t: triplet; q: quartet; m: multiplet; é: signal élargi.
(a) Ce signal s'affine par irradiation du NH₁. (b) Peu soluble. (c) Devient un singulet par addition d'une goutte d'acide trifluoroacétique ou par irradiation du NH₁.

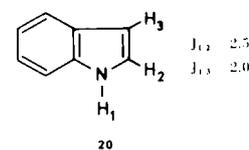
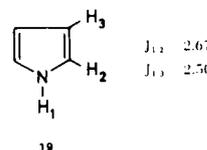
azolides s'isomérisent très facilement et que l'on obtient généralement l'isomère le plus stable (23); dans le cas des pyrazoles c'est le moins encombré stériquement (24). Nous avons attribué aux trois produits une structure azido-3; on peut remarquer:

- Que les signaux du groupe acétyle sont très proches pour un même solvant.
- Que dans le deutériochloroforme l'effet produit par le remplacement d'un méthyle par un acétyle sur le substituant de la position 5 est de 0.37 ppm (méthyle en 5: produits **11** et **13**) ou de 0.95 ppm (proton en 5: produits **12** et **14**), valeurs très proches de celles d'autres couples de méthyl-1 et acétyl-1 pyrazoles (25,26).
- Que dans le produit **10** on observe un couplage de 1 Hz entre le proton en 4 et le méthyle, ce qui démontre que ce dernier se trouve en position 5 (25).

Pyrazoles NH

Les pyrazoles non substitués à l'azote, **5** à **9**, présentent un problème de tautomérie annulaire (27): il s'agit de déterminer la position de l'équilibre $\mathbf{a} \rightleftharpoons \mathbf{a}'$. C'est un problème délicat à résoudre, toutefois nous préférons le tautomère azido-3 **a**, car on admet généralement (27) que les groupes attracteurs d'électrons se placent en position 3. Expérimentalement, nous avons déjà signalé que l'IR est en faveur de la structure **9a** (azido-3 phényl-4 pyrazole) (28); en RMN, le signal du méthyle du dérivé **8**, 2.06 ppm, est très proche de celui de l'isomère azido-5, **15**, 2.42 ppm (Tableau II); on peut donc considérer qu'il s'agit du tautomère azido-3 carboéthoxy-4 méthyl-5 pyrazole (**8a**).

Ces azidopyrazoles ont en RMN un comportement exceptionnel: ce sont les seuls polyazoles qui présentent des couplages entre les protons du cycle et celui du NH (Tableau II, solvant DMSO-d₆). En effet si dans le pyrrole **19** (30) et dans l'indole **20** (31) on observe facilement les couplages J₁₂ et J₁₃, ces couplages disparaissent dans les autres azoles (32).



Cette différence de comportement provient de la présence d'atomes d'azote "pyridiniques" qui, permettant des échanges protoniques [échanges responsables de la tautomérie annulaire des diazoles, triazoles, tétrazoles et de leurs benzodérivés (27)] suppriment les couplages. Il est curieux de constater que l'on observe de tels couplages dans certains systèmes bicycliques dérivant de l'aza-3a-pentalène, tel l'imidazo[1,2-b]pyrazole (**21**) (36); nous

TABLEAU III

Spectres infrarouge des azidopyrazoles dans l'éthanol
(molécules neutres et anions): vibration $\nu_{AS}(N_3)$ en cm^{-1}

| Solvant/milieu | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 13 + 15 | 14 | 14 + 16 |
|-------------------------------------|------|------|------|------|------|--------------|------|--------------|
| éthanol | 2125 | 2130 | 2130 | 2130 | 2125 | 2160 2140 | 2130 | 2200 2130 |
| éthanol:éthylate de sodium 0.1 M | 2120 | 2120 | 2120 | 2120 | 2110 | 2160 2140 | 2130 | 2200 2130 |

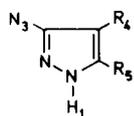
TABLEAU IV

Caractéristiques des azidopyrazoles (a)

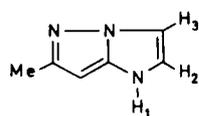
| Produit | No. | Méthode de synthèse et rendement (%) (b) | F° (F° Litt.) |
|---|-------|--|----------------------|
| Azido-3 pyrazole | 5 | b, 85% | 60° [55-56° (46)] |
| Azido-3 methyl-5 pyrazole | 6 | a, 80% b, 81% | 78-79° |
| Azido-3 carbethoxy-4 pyrazole | 7 | b, 89% | 110-111° |
| Azido-3 carbethoxy-4 methyl-5 pyrazole | 8 | a, 78% | 135-136° [135° (42)] |
| Azido-3 phenyl-4 pyrazole | 9 | a, 73% b, 94% | 157-158° |
| Acetyl-1 azido-3 methyl-5 pyrazole | 10 | d, 90% | 50-51° |
| Acetyl-1 azido-3 carbethoxy-4 methyl-5 pyrazole | 11 | d, 85% | 75° [75° (42)] |
| Acetyl-1 azido-3 phenyl-4 pyrazole | 12 | d, 70% | 115-116° |
| Melange de methyl-1 azido-3 et -5 carbethoxy-4 methyl-5 et -3 pyrazoles | 13,15 | e, — | 48-60° |
| Methyl-1 azido-3 phenyl-4 pyrazole | 14 | f, 58% | 70-73° |
| Melange de methyl-1 azido-3 et -5 phenyl-4 pyrazoles | 14,16 | b, 65% | 48-68° |

(a) Tous les azidopyrazoles sont photosensibles et doivent être gardés à l'abri de la lumière. (b) Voir Partie Expérimentale.

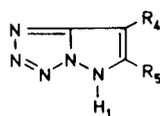
avons attribué l'apparition de tels couplages au caractère non aromatique de la partie imidazolique du bicyclic (36). Cependant l'hypothèse d'une structure tétrazolique **b** des azidopyrazoles en solution dans le DMSO, n'étant pas compatible avec les résultats de l'étude IR, est à rejeter.



J_{13} 1.45 à 1.80 (R₄ H)
 J_{14} 2.05 à 2.10 (R₅ H)



J_{12} 2.3
 J_{13} 1.6



b

Il reste à expliquer, s'agissant d'azido-3 pyrazoles **a**, pourquoi la constante de couplage 3J "ortho" est plus petite que la 4J "meta", contrairement à ce que l'on observe aussi bien pour les azoles **19** et **20** que pour le produit bicyclique **21**.

Molécules neutres: conclusion.

On peut conclure que les pyrazoles ne font pas exception à la règle qui dit que pour les hétérocycles π -excédents ne contenant que de l'azote, la forme azide est la seule présente quel que soit l'état physique de l'échantillon.

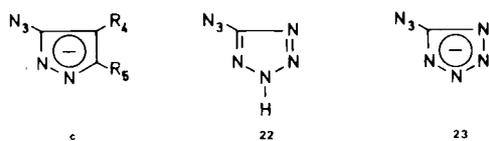
D'autre part, pour expliquer l'apparition de couplages avec le NH, il faut admettre que le groupe azide perturbe profondément (37) la structure électronique du pyrazole, détruisant en quelque sorte son caractère aromatique: l'azote "pyridinique" n'est plus capable d'arracher le proton de l'azote "pyrrolique", ce qui ralentit les échanges protoniques et bloque la tautomérie annulaire.

Anions: étude infrarouge.

L'étude infrarouge des azidopyrazoles dans l'éthanol (Tableau III) ne présente pas de particularité notable: la bande $\nu_{AS}(N_3)$ apparaît dans la même région et avec une intensité comparable que dans les autres solvants

(Tableau I). Si l'on utilise comme solvant une solution 0.1 M d'éthylate de sodium dans l'éthanol (dans la proportion 0.03 mM d'azide pour 0.1 mM d'éthylate), la bande azide apparaît environ 10 cm^{-1} vers les fréquences plus faibles dans le cas des azidopyrazoles NH **5** à **9** et à un emplacement inchangé pour les azidopyrazoles *N*-méthylés, **13** à **16** (Tableau III).

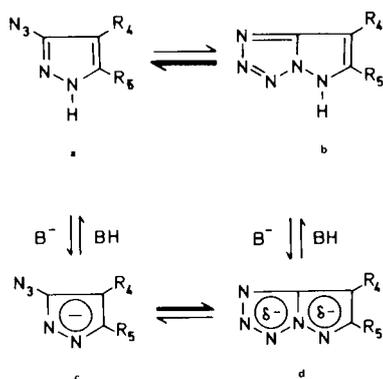
Ce résultat correspond à la formation "instantanée" de l'anion **c**. Déjà Lieber et Levering (38) avaient signalé que dans l'azidotétrazole (**22**) la bande $\nu_{\text{as}}(\text{N}_3)$ est située à 2151 cm^{-1} , tandis que dans son anion **23**, elle l'est à 2132 cm^{-1} .



Si l'on diminue la quantité d'éthylate de sodium (39) on observe simultanément les bandes $\nu_{\text{as}}(\text{N}_3)$ des espèces neutres **a** et anioniques **c**; en fait, par manque de résolution, la bande correspondante à l'espèce neutre apparaît comme un épaulement de celle correspondant à l'anion.

Qualitativement, si l'on laisse évoluer ces solutions basiques, on constate que la bande azide correspondante à l'anion diminue d'intensité, jusqu'à disparaître, tandis que celle correspondante à la molécule neutre demeure inchangée.

Il faut donc admettre l'existence de quatre espèces **a** à **d** en équilibre:



Quand on travaille avec un grand excès d'éthylate de sodium, toute la molécule neutre **a** est transformée en anion **c** (étape rapide), qui évolue lentement vers l'anion bicyclique **d**: en fin d'expérience il ne reste que lui. Si l'on travaille avec une quantité plus faible d'éthylate de sodium, on trouve en fin d'expérience un mélange des produits **a** et **d**. Cela implique que l'anion **d** est une base plus faible que l'anion **c**, ce qui est peut être dû au fait que la charge négative est délocalisée sur un plus grand nombre d'atomes d'azote.

Quantitativement, il est possible de suivre la diminution de l'intensité (40) de la bande $\nu_{\text{as}}(\text{N}_3)$ en fonction du temps. Pour simplifier nous avons choisi de travailler avec un excès suffisant d'éthylate de sodium (rapport 0.03/0.1, voir plus haut) pour qu'il ne reste plus de forme neutre **a**. Dans tous les cas, la cinétique correspondante à la transformation **c** \rightarrow **d** est d'ordre 1 et les temps de demi-vie en minutes sont respectivement de 14.1×10^2 , **5**; 13.2×10^2 , **6**; 4.7×10 , **7**; 2.4×10 , **8**, et 4.3×10^2 , **9**.

Anions: étude RMN.

L'étude RMN n'a pas été effectuée d'une façon systématique, on s'est limité à chercher le produit et les conditions optimales, mais dans tous les cas nous avons observé le même comportement: avec le temps un groupe de signaux fins dûs à l'anion **c** disparaît et un autre groupe de signaux fins (situés à des fréquences plus élevées) dûs à l'anion **d** apparaît. On est en présence d'une isomérisation lente, correspondant à un processus d'énergie d'activation élevée. Par contre, les équilibres **a** \rightleftharpoons **c** et **b** \rightleftharpoons **d** sont très rapides dans l'échelle de temps de la RMN, c'est pour quoi, en toute rigueur, les signaux observés sont des signaux moyens, mais comme nous travaillons avec un excès de base important, les signaux doivent être proches de ceux des anions, ce qui justifie que nous parlions des produits **c** et **d**.

Nous avons commencé par l'azido-3 carbéthoxy-4 pyrazole (**7**); si l'on emploie comme solvant une solution 2M d'hydroxyde de potassium dans l'eau lourde, le phénomène principal s'accompagne d'un phénomène secondaire (la saponification de l'ester) qui rend difficile une étude quantitative et si l'on utilise une solution 2M d'éthylate de sodium dans l'éthanol, les signaux du proton des formes **c** et **d**, en même temps qu'ils changent d'intensité, se rapprochent et finissent par se confondre. Nous avons alors pensé suivre le phénomène sur le proton H_5 de l'azido-3 phényl-4 pyrazole (**9**): en effet on observe deux signaux distincts aussi bien dans l'éthylate de sodium/éthanol 2M (**9c**: 7.58; **9d**: 7.85) que dans l'hydroxyde de potassium/eau lourde 2M (**9c**: 7.95; **9d**: 8.16). Malheureusement, les signaux du phényle de la forme **9d** interfèrent avec le signal du proton de la forme **9c** et on ne peut suivre le phénomène que sur le proton de la forme **9d**.

Comme il nous semblait que l'erreur serait plus faible en utilisant plutôt que la variation de l'intensité d'un signal, la variation du rapport d'intensité de deux signaux, l'un correspondant à la forme **c** et l'autre à la forme **d**, nous avons choisi d'étudier l'azido-3 méthyl-5 pyrazole (**6**) (solution 0.5 M de produit dans du méthylate de sodium deutérié/deutérioréthaneol 2M). Les signaux des méthyles (**6c**: 2.19; **6d**: 2.35) ont été intégrés de 10 en 10 minutes (température de la sonde: 32°): l'alignement des points sur la droite semi-logarithmique est excellent, même en fin

d'expérience, ce qui nous a permis de calculer avec une précision acceptable: $t_{1/2} = 1.3 \times 10^2$ min.; $k = 8.9 \times 10^5$ sec.; $\Delta G^\ddagger = 23.5$ kcal./mole.

Anions: conclusion.

En attendant une étude mécanistique précise de l'isomérisation $c \rightarrow d$, les résultats obtenus montrent:

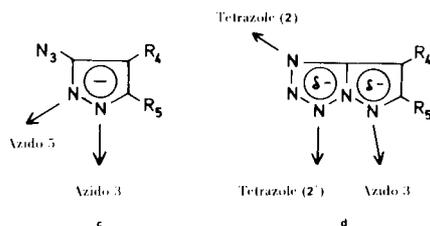
- Que la position de l'équilibre azide/tétrazole est inversée en passant de la molécule neutre à l'anion: il serait intéressant de savoir s'il en est de même pour les autres azidoazoles. En tout cas, le fait que dans l'anion la forme cyclique est favorisée correspond bien au modèle qualitatif proposé par Tššler (4).

- Que la cyclisation est plus rapide dans le cas des carbéthoxy-4 pyrazoles (7) et (8): ceci semble indiquer que l'état de transition ressemble à l'azido [on sait que dans les azides dérivant d'hétérocycles π -déficients (4) et π -excédents soufrés (3,16), les substituants attracteurs d'électrons défavorisent la forme tétrazole]. Pour préciser ce point, il est nécessaire d'étudier l'effet sur la vitesse de cyclisation d'autres groupes accepteurs et donneurs d'électrons.

Réactivité des azidopyrazoles.

Les deux expériences d'alkylation que nous avons étudié ont eu lieu sur l'anion, car l'une [celle de l'azido-3 phényl-4 pyrazole (9)] a été effectuée en présence d'éthylate de sodium et l'autre [celle de l'azido-3 carbéthoxy-4 méthyl-5 pyrazole (8)] a été effectuée par le diazométhane [Gompper (11) a montré que la première étape des méthylations par le diazométhane est l'arrachement d'un proton acide pour former l'ion $CH_3N_2^-$].

Si les azido-5 pyrazoles, tel 15, ne peuvent provenir que de la forme c, les azido-3 pyrazoles, tels 13 et 14, peuvent provenir des formes c et d. Cependant, n'ayant pas déterminé les vitesses de méthylation, nous ne pouvons pas conclure sur la structure de l'anion présent dans le milieu. En conséquence, l'obtention des azido-3 pyrazoles (13) et (14), n'implique pas que dans l'anion d, l'atome d'azote pyrazolique soit beaucoup plus nucléophile que les atomes d'azote tétrazoliques. Des expériences d'alkylation sur des anions ayant évolué vers la forme tétrazolique d (contrôle par IR de la disparition de la bande azide) sont en cours.



PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 257; les spectres de RMN l'ont été sur des appareils Varian A-60 et HA-100. Tous les produits décrits ont donné des résultats micro-analytiques corrects.

Synthèse d'azido-3 pyrazoles. (Voir Tableau IV).

Méthode a: (produits 6, 8 et 9). Sur 0.01 mole de l'hydrazino-3(5) pyrazole correspondant (18,42) dissous dans l'acide chlorhydrique 6N, sont ajoutés 12 ml. d'une solution 1M de nitrite de sodium, à une température inférieure à 10°. L'azido-3 pyrazole résultant peut être isolé soit directement par précipitation dans l'eau (produits 8 et 9), soit par extraction à l'éther et évaporation à sec de la solution résultante (produit 6).

Méthode b: (produits 5, 6, 7 et 9). 0.01 mole de l' amino-3(5) pyrazole correspondant (21,43-45), sont diazotés entre -7° et -5° dans l'acide chlorhydrique concentré avec 11 ml. d'une solution 1M de nitrite de sodium. Sur la solution de sel de diazonium fraîchement préparée on ajoute 0.011 mole d'azoture de sodium (solution saturée dans l'eau), à une température inférieure à 0°. Les produits sont isolés comme précédemment, en les précipitant dans l'eau (produits 7 et 9) ou par extraction à l'éther (produits 5 et 6).

Acétylation des azido-3 pyrazoles 6, 8 et 9. (Voir Tableau IV).

Méthode d: 0.01 mole de l'azido-3 pyrazole correspondant, en solution dans le benzène (produit 6) ou dans la pyridine (produits 8 et 9) sont portés à reflux avec 12 ml. d'anhydride acétique pendant 30 minutes. Le dérivé N-acétylé est isolé par précipitation dans l'eau (produits 11 et 12) ou par extraction au chloroforme et évaporation à sec de la solution résultante (produit 10).

Méthylation d'azido-3 pyrazoles. (Voir Tableau IV).

Méthode e: (méthylation de 8). Un mélange équimoléculaire d'azido-3 pyrazole et de diazométhane (10% d'excès) dissous dans l'éther est abandonné plusieurs jours à température ambiante. Après évaporation sous vide du solvant et de l'excès de diazométhane, le résidu obtenu a été utilisé directement pour l'étude spectroscopique.

Méthode f: (méthylation de 9). Des quantités équimoléculaires d'azido-3 pyrazole et d'éthylate de sodium sont traitées, dans l'éthanol, avec un léger excès de iodure de méthyle, à 0°. Le mélange est porté à reflux pendant 90 minutes, après quoi le solvant est évaporé et les produits de méthylation extraits à l'éther et isolés par cristallisation ou chromatographie.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Publication précédente de cette série: J. de Mendoza et J. Elguero, *Bull. Soc. Chim. France*, soumis pour publication.
- (2) Le noyau en pointillé représente un azole (noyau aromatique pentagonal contenant uniquement des atomes de carbone et d'azote) quelconque.
- (3) "The Chemistry of the Azido Group," S. Patai, Ed., Interscience, London, pp. 90, 116, 381, 510 à 520 (1971).
- (4) M. Tššler, *Synthesis*, 123 (1973).
- (5) R. N. Butler et F. L. Scott, *J. Chem. Soc. (C)*, 239 (1967); R. N. Butler et F. L. Scott, *ibid. (C)*, 1711 (1968); J. C. Tobin, A. F. Hegarty et F. L. Scott, *ibid. (B)*, 2198 (1971).
- (6) Cette tautomérie, non prototropique, a été décrite comme un cas d'isomériserie cycle-chaîne (7), d'isomériserie de valence (8), de cycloaddition dipolaire-1,5 (9) et de réaction électrocyclique (10).

Tišler (4), tenant compte qu'il s'agit d'un phénomène lent, préfère le terme isomérisation azide/tétrazole.

(7) N. B. Smirnova, I. Ya. Postovskii, N. N. Vereshchagina, I. B. Lundina et I. I. Mudretsova, *Chem. Heterocyclic Compounds (USSR)*, **4**, 130 (1968).

(8) F. L. Scott, D. A. Cronin et J. K. O'Halloran, *J. Chem. Soc. (C)*, 2769 (1971).

(9) H. Reimlinger, *Chem. Ber.*, **103**, 1900 (1970).

(10) J. Elguero, *Bull. Soc. Chim. France*, 1925 (1971).

(11) G. A. Reynolds, J. A. Van Allan et J. F. Tinker, *J. Org. Chem.*, **24**, 1205 (1959).

(12) E. Lieber, C. N. R. Rao, A. E. Thomas, E. Oftedahl, R. Minnis et C. V. N. Nambury, *Spectrochim. Acta*, **19**, 1135 (1963).

(13) E. Lieber, D. Levering et L. Patterson, *Anal. Chem.*, **23**, 1594 (1951).

(14) C. Temple et J. A. Montgomery, *J. Org. Chem.*, **30**, 826 (1965).

(15) E. Alcalde, J. de Mendoza et J. Elguero, résultats non publiés.

(16) R. Faure, J. P. Galy, G. Giusti, E. J. Vincent et J. Elguero, *Org. Magn. Res.*, sous presse.

(17) R. M. Claramunt, R. Granados et E. Pedroso, *Bull. Soc. Chim. France*, 1854 (1973).

(18) E. Alcalde, J. M. García-Marquina et J. de Mendoza, *Anal. Quim.*, sous presse.

(19) J. Elguero, R. Jacquier et H. C. N. Tien Duc, *Bull. Soc. Chim. France*, 3727 (1966).

(20) J. Elguero et R. Jacquier, *J. Chim. Phys.*, **63**, 1242 (1966).

(21) L. Aspart-Pascot, These, Perpignan (1970).

(22) L. Aspart-Pascot, J. Lematre et A. Sournia, *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, **272C**, 103 (1971).

(23) R. A. Olofson et R. V. Kendall, *J. Org. Chem.*, **35**, 2246 (1970).

(24) J. K. Williams, *ibid.*, **29**, 1377 (1964).

(25) J. Elguero, C. Marzin et L. Pappalardo, *Bull. Soc. Chim. France*, 1137 (1974).

(26) L. Pappalardo, J. Elguero et C. Marzin, *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, **277C**, 1163 (1973).

(27) J. Elguero, C. Marzin, P. Linda et A. R. Katritzky, "Hetero-aromatic Tautomerism," Academic Press, London, sous presse.

(28) Nous avons la certitude que le produit a cette structure à l'état solide, grâce à une étude par rayons X effectuée à l'Université de Parma (Italie) (29).

(29) P. Domiano et M. Nardelli, *Crystal Struct. Commun.*, sous presse. Nous remercions ces auteurs de nous avoir communiqué leurs résultats avant publication.

(30) G. F. Katekar et A. G. Moritz, *Aust. J. Chem.*, **22**, 1199 (1969).

(31) P. J. Black et M. L. Hefferman, *ibid.*, **18**, 353 (1965).

(32) Dans les molécules neutres s'entend, car dans les cations obtenus en dissolvant certains azoles dans l'acide sulfurique on

observe les couplages avec les NH (33-35).

(33) H. A. Staab et A. Mannschreck, *Tetrahedron Letters*, 913 (1962).

(34) I. L. Finar et D. M. Rackham, *J. Chem. Soc. (B)*, 211 (1968).

(35) J. Elguero, A. Fruchier et M. C. Pardo, *Org. Magn. Res.*, sous presse.

(36) J. Elguero, A. Fruchier, L. Knuttson, R. Lazaro et J. Sandstrom, *Can. J. Chem.*, **52**, 2744 (1974).

(37) C'est à dire d'une façon anormale si l'on considère le caractère moyennement attracteur de ce groupement [$\sigma_M = 0.37$, $\sigma_P = 0.08$, référence (3), page 206]; d'autres groupements beaucoup plus attracteurs (CN, NO₂) ne provoquent pas de phénomènes particuliers. Lieber (38) avait déjà signalé ce comportement anormal du groupe azide dans la série des azoles, à propos de la très forte acidité de l'azidotétrazole.

(38) E. Lieber et D. Levering, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 1313 (1951); E. Lieber, S. M. Patinkin et H. H. Tao, *ibid.*, **73**, 1792 (1951).

(39) La quantité nécessaire dépend de l'acidité de l'azidopyrazole: ceux portant un groupement carbéthoxy en position 4, (7) et (8), sont plus acides et en travaillant avec un rapport 0.03 mM d'éthylate de sodium on observe les deux bandes, tandis que pour les autres, 5, 6 et 9, il est nécessaire d'utiliser un rapport 0.03/0.05 des deux produits.

(40) Nous avons utilisé dans cette première approche, l'intensité de la bande et non sa surface.

(41) R. Gompper, "Advances in Heterocyclic Chemistry," A. R. Katritzky, Ed., Academic Press, London, Vol. 2, p. 245 (1963).

(42) H. Beyer, G. Wolter et H. Lemke, *Chem. Ber.*, **89**, 2550 (1956).

(43) H. Dorn et A. Zubek, *Organic Synthesis*, **48**, 8 (1968).

(44) E. Alcalde, J. de Mendoza, J. M. García-Marquina, C. Almera et J. Elguero, *J. Heterocyclic Chem.*, **11**, 423 (1974).

(45) P. Schmidt et J. Druey, *Helv. Chim. Acta*, **39**, 986 (1956).

(46) H. Reimlinger et R. Merényi, *Chem. Ber.*, **103**, 3284 (1970).

English Summary.

The IR and NMR study of twelve 3- (or 5-) azidopyrazoles shows that the azide is the only tautomer present under neutral conditions. The most stable isomer (tautomer) is 3-azido in *N*-acetyl and *N*-H derivatives. 3-Azidopyrazoles are the only polyazoles in which coupling with the N-H in NMR (solvent: DMSO) is observed. In a basic medium, the corresponding anions of the 3-azidopyrazoles N-H are formed: these anions slowly evolve, following first-order kinetics, to the bicyclic anions of pyrazolo-[1,5-*d*]tétrazoles, derived from 3a-azapentalene. This evolution has been checked by means of IR and NMR spectroscopy.