

RECHERCHES DANS LA SERIE DES AZOLES.

XLIII. ETUDE PAR RMN DE LA TAUTOMERIE DES AZOLES.

M.L. Roumestant, P. Viallefont, J. Elguero et R. Jacquier

(Service Chimie PC 1, Faculté des Sciences, Place Eugène Bataillon, 34-Montpellier)

avec la collaboration technique d'E. Arnal (E.N.S.C., 8, rue de l'Ecole Normale, Montpellier).

(Received in France 28 December 1968; received in UK for publication 2 January 1969)

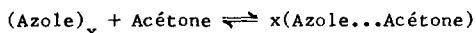
Les pyrazoles, imidazoles, triazoles-1,2,3 et -1,2,4 et tétrazoles non substitués à l'azote présentent en RMN des signaux moyens dûs à un échange très rapide du proton entre les différents atomes d'azote. Ceci est vrai pour la plupart des solvants, même à basse température (*).

Dans l'acétone deutériée on observe un comportement différent : l'étude RMN des azoles dans ce solvant en fonction de la température fait apparaître deux phénomènes, l'un thermodynamique T et l'autre cinétique C.

Phénomène thermodynamique.

Le phénomène T concerne la presque totalité des azoles non substitués à l'azote. Il consiste en l'apparition, à côté du signal moyen, d'autres signaux fins ; quand on baisse la température, l'intensité du premier diminue, celle des seconds augmente et ils demeurent fins. A la température ambiante (+ 23°), les signaux dûs au phénomène T sont généralement visibles, si l'on a un bon rapport signal sur bruit (ce travail a été effectué sur un appareil Varian HR V-4311, travaillant à 56,4 MHz).

Il y a donc intervention d'un équilibre (**) toujours lent (par rapport au temps de réorientation du spin) du type :



où $(\text{Azole})_x$ représente la forme dans laquelle se produisent des phénomènes d'échange intermoléculaires qui rendent les différents protons isochrones (sans faire d'hypothèses concernant ni le mécanisme de cet échange, ni la valeur de x) et (Azole...Acétone) l'association ou la combinaison de ces molécules ; la diminution de la température déplace l'équilibre en faveur de cette dernière forme dans laquelle l'échange protonique est bloqué.

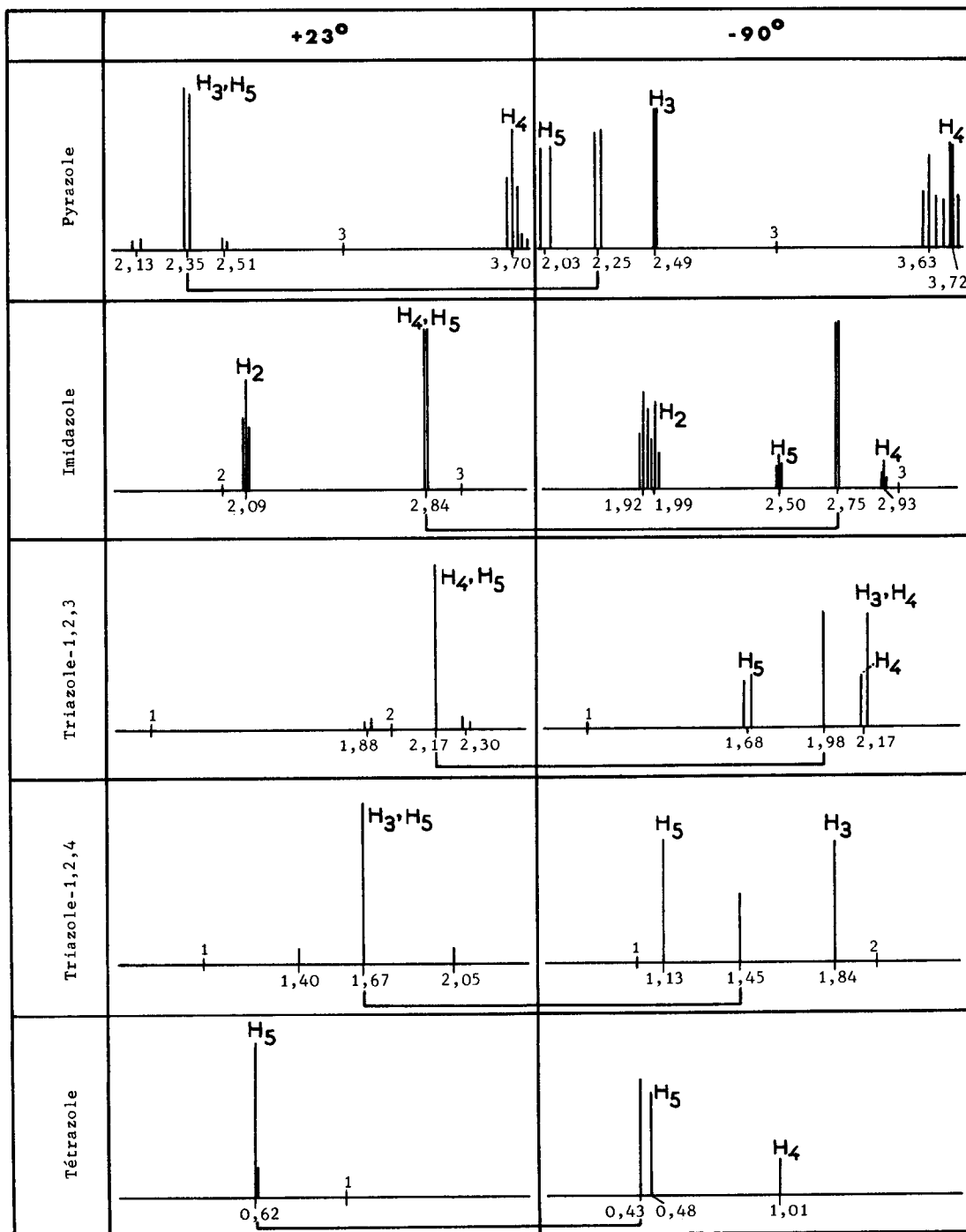
La figure 1 représente le résultat obtenu pour les cinq noyaux fondamentaux. Pour les deux premiers, pyrazole et imidazole, le spectre moyen est du type AX_2 et celui correspondant au phénomène T du type AMX .

Dans le cas du triazole-1,2,4, les spectres sont respectivement, du type A_2 et AX . Ce dernier résultat démontre que le phénomène T conduit à une structure triazole-1,2,4 3 et non triazole-1,3,4 4 (système A_2).

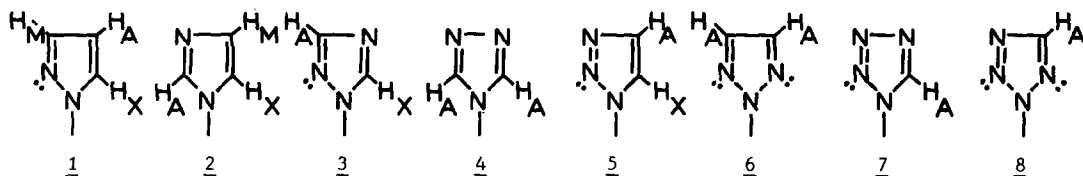
Pour le triazole-1,2,3, on observe des signaux correspondant aux structures 5 (AX) et 6 (A_2) (dans des proportions sensiblement égales) et pour le tétrazole, des signaux correspondant

(*) Récemment, Creagh et Truitt (1) ont bloqué la prototropie du triazole-1,2,4 dans l'HMPT à 0°.

(**) Nous avons contrôlé la réversibilité de cet équilibre : en abaissant, puis en augmentant la température, on retrouve le même spectre pour une température donnée.

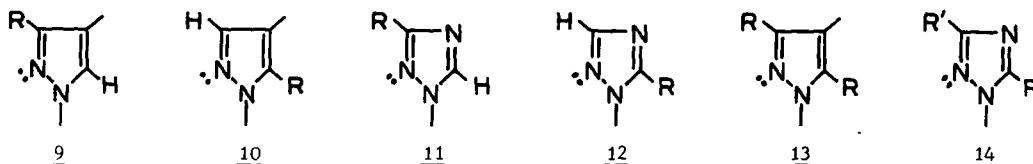
Figure 1 (déplacements chimiques en τ).

aux structures 7 (85%) et 8 (15%).



L'attribution des signaux a été faite par comparaison avec les spectres RMN dans l'acétone des dérivés N-méthylés correspondants.

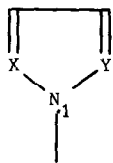
Pour les azoles C-substitués que nous avons étudiés, le phénomène T apparaît dans les produits suivants : nitro-4, méthyl-3(5) et méthyl-3(5) nitro-4 pyrazoles ; phényl-3(5), chloro-3(5), bromo-3(5), méthyl-3(5) et isopropyl-3(5) triazoles-1,2,4. Bien que deux structures soient possibles, 9-10 et 11-12, on n'observe que les signaux correspondants aux formes 9 et 11 (attribution basée sur le déplacement chimique du proton restant et sur l'effet du substituant R en série N-méthyle).



Enfin, le phénomène T n'apparaît pas, même à -90° , pour les trois dérivés suivants : diméthyl-3(5) nitro-4 pyrazole 13, diméthyl-3(5) triazole-1,2,4 14 et méthyl-3(5) bromo-5(3) triazole-1,2,4 14.

On peut représenter cet ensemble de résultats de la façon suivante :

	X	Y	Structures
Présence du phénomène T	\ddot{N}	\ddot{N}	<u>6</u> , <u>8</u>
	\ddot{N}	CH	<u>1</u> , <u>3</u> , <u>5</u> , <u>7</u> , <u>9</u> , <u>11</u>
	CH	CH	<u>2</u>
Absence du phénomène T	CH	CH	<u>4</u>
	\ddot{N}	CR	<u>10</u> , <u>12</u> , <u>13</u> , <u>14</u>

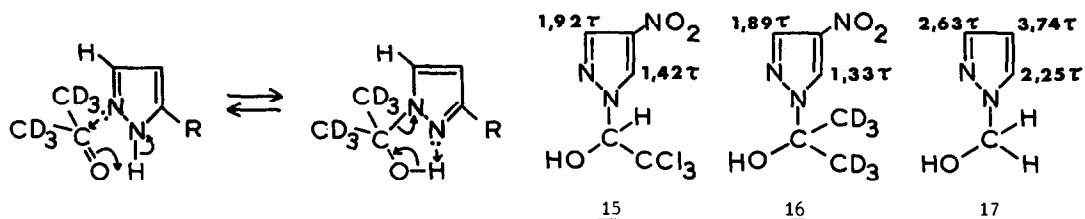


Il apparaît que le phénomène T dépend des effets stériques exercés par X et par Y ; le cas des deux CH constitue un cas intermédiaire : le phénomène est présent dans l'imidazole 2 (mais dans une proportion moindre, Figure 1) pour lequel aucune autre structure n'est possible, mais absent dans le triazole-1,2,4, où la structure 3 est plus favorable que la structure 4.

Pour expliquer les trois caractéristiques suivantes du phénomène T :

- Présent dans l'acétone, mais non (même à -60°) dans $CDCl_3$, CH_3OD et CH_3CN ,
- Equilibre lent (signaux fins) même à température élevée [$+66^\circ$ dans le cas du méthyl-3(5) triazole-1,2,4],
- Effets stériques au niveau de N_1 ,

nous proposons une addition réversible sur le carbonyle de la deutéroacétone, que l'on peut écrire de la façon suivante [cas d'un pyrazole substitué en 3(5)] :



Effectivement des additions d'azoles sont connues avec certains composés carbonylés, tels le formol (2). Pour vérifier l'hypothèse concernant la nature du phénomène T nous avons effectué deux expériences :

Si l'on remplace l'acétone par du chloral anhydre, sur lequel les additions nucléophiles sont plus faciles, le nitro-4 pyrazole donne un spectre à + 23° qui ne présente que les signaux du produit d'addition 15, tandis que dans l'acétone-d₆ à + 23°, le produit d'addition 16 ne représente que 10 %.

D'autre part nous avons enregistré dans l'acétone-d₆ le spectre de l'hydroxyméthylène-1 pyrazole 17 [produit isolé par addition du pyrazole sur le formol (2)] et obtenu à + 23° des valeurs pour les protons du cycle comparables à celles que donne le pyrazole dans l'acétone-d₆ (Figure 1).

Phénomène cinétique.

Etudiant le spectre du nitro-4 pyrazole en diminuant progressivement la température, nous avons observé que le signal moyen (correspondant à la molécule non combinée à la deutéroacétone) s'élargit, passe par une étape de coalescence et finit par se dédoubler. Ceci provient du ralentissement de l'interconversion entre les deux tautomères. A - 98° les protons H₃ et H₅ résonnent à 1,53 et 0,94 τ. Les méthyles du diméthyl-3,5 nitro-4 pyrazole donnent également deux signaux distincts à -95° (7,44 et 7,58 τ)(rappelons que ce dernier composé ne présente pas le phénomène T).

Dans d'autres cas (triazole-1,2,4 et diméthyl-3,5 triazole-1,2,4), nous avons constaté uniquement un très net élargissement du signal moyen à partir de -70°, sans arriver toutefois au dédoublement.

En conclusion, la mise en évidence du phénomène C, tant dans l'acétone que dans l'HMPT (1), prouve d'une façon absolue l'existence en solution de tautomères en équilibre ; permet de rejeter définitivement toutes les théories "non classiques" [tautomérie mésohydrique (3), mélange physique (4), protomérie (5)] qui ont été proposées pour rendre compte du comportement chimique et physicochimique, des azoles non substitués à l'azote, et justifie a posteriori les déterminations en solution des pourcentages de tautomères que l'on trouve dans la littérature (6).

REFERENCES

- 1) L.T. Creagh et P. Truitt, *J. Org. Chem.*, **33**, 2956 (1968).
- 2) J. Elguero, A. Fruchier et R. Jacquier, *Bull. Soc. Chim. France*, sous presse (1969).
- 3) L. Hunter et coll., *J. Chem. Soc.*, pp. 1, 777 (1941), 420 (1942), 2857 (1950).
- 4) D. Dal Monte, A. Mangini et R. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.*, **86**, 797 (1956).
- 5) H. Zimmermann, *Ber. Bunsen Phys. Chem.*, **65**, 821 (1961) et *Angew. Chem. Int. Ed.*, **3**, 157 (1964).
- 6) A.R. Katritzky et J.M. Lagowski, *Advances in Heterocyclic Chem.*, Academic Press, **2**, 28 (1963).