

ETUDE PAR DES METHODES SEMI-EMPIRIQUES DE LA CHIMIE THEORIQUE DANS LA SERIE DES PYRAZOLINONES

INFLUENCE DES SUBSTITUANTS SUR L'EQUILIBRE PROTOTROPIQUE DES PYRAZOLINE-5-ONES

J. ARRIAU,* J. DESCHAMPS, J. TEYSSEYRE

Laboratoire de chimie structurale de la Faculté des Sciences de Pau, 64-Pau, France

et

A. MAQUESTIAU et Y. VAN HAVERBEKE

Service de chimie organique, Faculté des Sciences, Université de l'Etat, 7000-Mons, Belgique

(Received in France 5 March 1973; Received in the UK for publication 12 November 1973)

Résumé—Une approche systématique de l'influence des substituants sur l'équilibre tautomère des pyrazoline-5-ones est tentée par le biais d'une méthode semi-empirique de type HMO avec technique itérative. Les résultats obtenus sont compatibles avec les données expérimentales.

INTRODUCTION

Des travaux expérimentaux ont montré que l'équilibre prototropique entre les trois formes CH, NH et OH des pyrazoline-5-ones (Fig 1) dépend de plusieurs facteurs: nature du solvant, concentration de la solution, nature et position des substituants fixés sur l'hétérocycle.¹⁻⁷

Dans de précédents travaux, nous avons utilisé différentes méthodes semi-empiriques de la chimie théorique pour déterminer, à l'état isolé, les tautomères énergétiquement favorisés et obtenir un classement relatif rendant compte des données expérimentales connues.⁸⁻¹⁰

Nous avons également effectué une première approche quantitative de l'influence de la solvation.

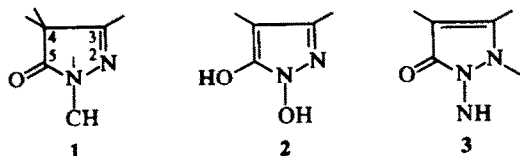


Fig 1

Conditions de l'étude

L'influence des substituants sur l'équilibre prototropique des pyrazolinones a été analysée d'un point de vue expérimental par les méthodes spectroscopiques habituelles (UV, IR et RMN).³ Nous discutons de l'utilisation de ces techniques dans d'autres publications,¹⁻³ n'utilisant dans ce mémoire que les conclusions se dégageant de ces travaux.

L'ensemble des calculs est réalisé à l'aide d'une méthode HMO itérative de type ω .⁸ Cette technique simple, déjà employée lors de l'examen de l'équilibre tautomère des pyrazolinones et isoxazolinones, nous avait conduit à des conclusions en accord avec les données expérimentales et avec les résultats de calculs plus élaborés (Pariser-Parr-Pople, EHT de Hoffmann, CNDO).^{8,12}

Introduction directe du substituant

Le substituant est introduit de façon explicite dans le système conjugué de la molécule. Pour chacun des tautomères, nous calculons l'énergie d'état de liaison E_f des différents isomères substitués. En comparant, pour un même substituant, les valeurs obtenues pour les formes 1, 2 et 3, il est possible de déduire la structure énergétiquement favorisée.

Ce procédé conduit à l'obtention d'une valeur globale de l'énergie du système substitué, redant difficile une interprétation qualitative de l'influence des différents facteurs (électronégativité, con-

†Rappelons que l'énergie d'état de liaison E_f a été définie⁸ dans le cadre de cette méthode par la relation:

$$E_f = E_* - \sum_{r=1}^n N_r \alpha_r^2$$

E_* : énergie de la molécule.

$\sum_{r=1}^n N_r \alpha_r^2$: énergie des atomes r de départ pris isolément.

jugaison, effet stérique, etc) intervenant dans le déplacement de l'équilibre. En outre, cette méthode d'approche nécessite autant de calculs effectifs que de substituants envisagés.

Introduction simulée du substituant

Il est possible de ne pas introduire de manière explicite le substituant sur la molécule, mais de traduire son influence sur chacune des formes CH, OH et NH par l'utilisation de deux modèles A et B. La Fig 2 représente ces deux modèles dans le cas du tautomère CH de la pyrazolinone substituée en position 3.

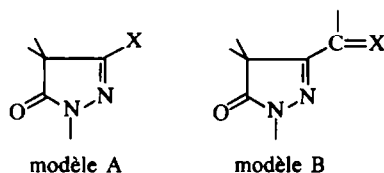


Fig 2

Le modèle A simule des substituants simples (Cl, I, Br, OH, comprenant des orbitales π et rend compte, par l'introduction sur le noyau pyrazolique d'un centre supplémentaire X porteur de deux électrons π , des groupements globalement électrodonneurs pour l'hétérocycle à cinq chaînons.

Le modèle B comprenant deux centres a été retenu essentiellement pour reproduire un substituant de deux ou plusieurs atomes globalement électrocapteurs pour le système. Pour les deux modèles, nous faisons varier l'énergie coulombienne α_x de l'atome X

$$\alpha_x = \alpha_c + \delta_x \beta_{cc}$$

$$\text{avec } -0,1 < \delta_x < 3$$

de manière à obtenir des courbes d'évolution en fonction de δ_x . Les valeurs positives de δ_x correspondent à des groupements X plus électronégatifs que le carbone et inversement.

Ce type d'approche se différencie des traitements simples du type perturbation, comme la méthode de Peters,¹³ par l'introduction de centres effectifs supplémentaires sur la molécule étudiée et permet en outre, d'examiner de façon continue l'évolution d'une grandeur calculée, ici l'énergie d'état de liaison Ef, par l'intervention du paramètre δ_x .

Analyse des résultats

Les valeurs calculées pour les pyrazoline-5-ones non substituées et substituées en 1, 3 ou 4 sont consignées aux Tableaux 1 et 2. Le carbone en 4 de type sp^3 de la forme CH étant introduit comme un pseudo hétéroatome, on pouvait a priori craindre que le calcul effectif d'un dérivé substitué sur cette position ne conduise à une extrapolation quelque peu arbitraire. Nous avons donc, dans ce cas,

Tableau 1. Energie d'état de liaison de pyrazoline-5-ones non substituées (unités β)

Forme CH (I)	6-239	Ef (I-II) =	0-27
Forme OH (II)	5-969	Ef (I-III) =	0-08
Forme NH (III)	6-161	Ef (II-III) =	-0-19

Tableau 2. Energie d'état de liaison de pyrazoline-5-ones substituées (unités β)

Substituants	CH	OH	NH
Position 1			
CH ₃	6-242	6-022	6-187
C ₆ H ₅	13-390	13-136	13-296
Position 3			
CH ₃	6-425	6-100	6-295
NH ₂	6-469	6-165	6-378
OH	6-627	6-309	6-518
C≡N	9-214	8-939	9-115
Position 4			
CH ₃	(6-24)	6-131	6-285
OH	(6-21)	6-254	6-423
C≡N	(9-21)	8-981	9-178
NO ₂	(9-38)	Chélaté: 9-682	9-843
		Non chélaté: 10-030	

reporté dans le Tableau 2 les résultats obtenus à partir d'un traitement par une méthode de perturbation simple. Selon la nature du substituant X, l'intégrale coulombienne de pseudo hétéroatome CH₃ est modifiée d'une quantité $\delta_x = \pm 0,2 \beta_{cc}$.

L'énergie Ef est alors obtenue par somme de celle de la molécule initiale perturbée, augmentée de celle du groupement venant se fixer sur le carbone 4. Les valeurs trouvées de cette façon sont données entre parenthèses dans le Tableau 2.

Ces résultats appellent, dès à présent, les commentaires suivants: (a) Conformément aux données expérimentales, dans les milieux les moins polaires, en l'absence de tout substituant, la forme CH est intrinsèquement plus stable que les isomères NH et OH; (b) Le Tableau 2 met clairement en évidence le fait bien connu de l'influence très faible des substituants fixés en 1. Ce fait nous permet de considérer implicitement des dérivés toujours substitués en 1; (c) En accord avec nos résultats spectroscopiques, les substituants électrodonneurs en 3 et 4 stabilisent respectivement les tautomères CH et NH; et (d) La situation pour les groupements électrocapteurs en 3 et 4 est moins claire. Newman et Pauwels⁹ montrent qu'en position 3, un éthoxycarbonyle favorise la forme OH. Ce résultat semble en désaccord avec nos valeurs, calculées, il est vrai, seulement pour un groupe cyano.

Le problème des capteurs en 4, quant à lui, sera évoqué plus loin. On peut cependant dès à présent

remarquer que la chélation du groupement 4-nitro peut déplacer l'équilibre en faveur du tautomère II (OH), conformément à nos observations expérimentales.¹

Introduction simulée des substituants

Le Graphique 1 montre trois courbes approximativement parallèles, de pente faible, les différences d'énergie ΔE_f étant du même ordre de grandeur que celles obtenues pour les molécules non substituées (Tableau 1).

On retrouve donc, comme précédemment et en parfait accord avec toutes les données expérimentales, la faible influence de la nature du substituant en position 1 sur l'équilibre prototrope des pyrazoline-5-ones.

Substituants X (modèle A). Le Graphique 2 met en évidence l'ordre de stabilité connu pour les tautomères non substitués, les valeurs de ΔE_f (I-II) et de ΔE_f (I-III) étant dans le cas présent respectivement plus grandes et sensiblement les mêmes que dans le cas du dérivé non substitué en position 1.

Toutefois, si δ_x décroît, et donc, si le substituant

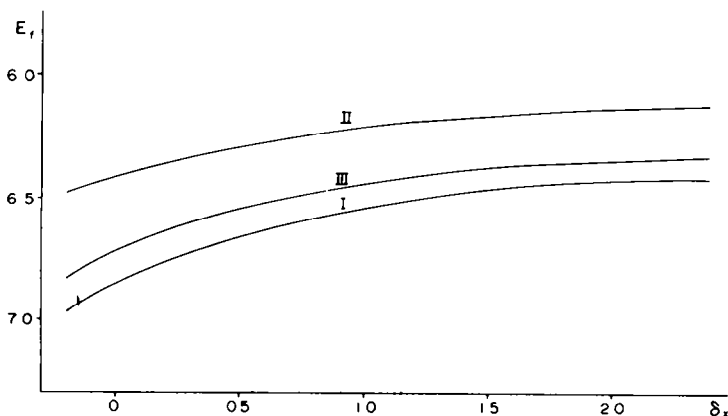
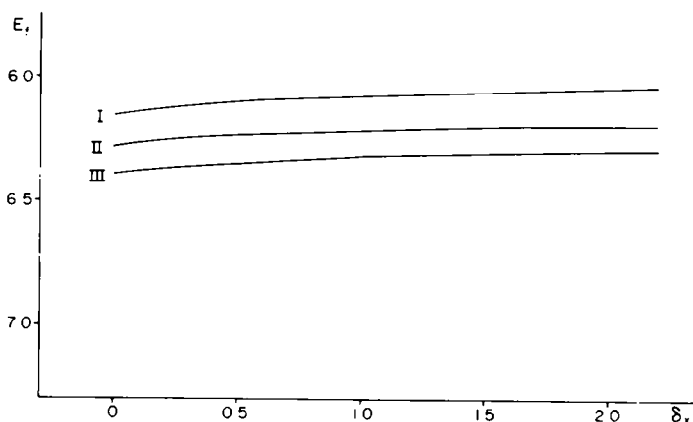
devient peu électronégatif, ces valeurs de ΔE_f augmentent.

En accord avec les données expérimentales, les groupements électrodonneurs augmentent la stabilité de la forme Ch (I).

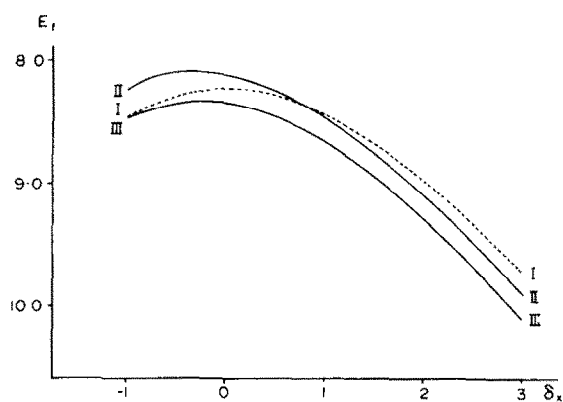
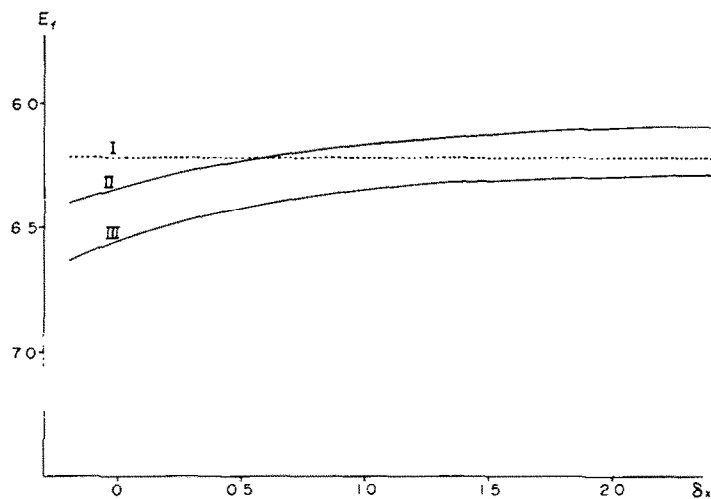
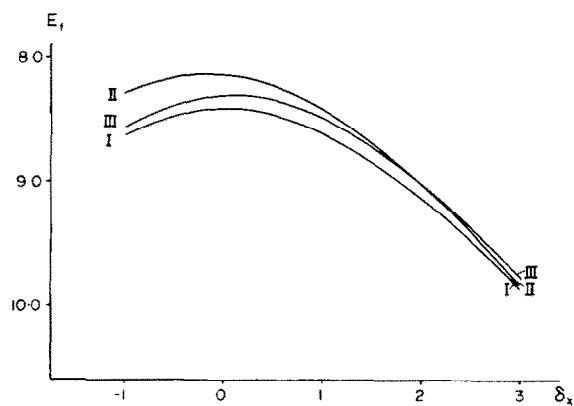
Substituants C=X (modèle B). L'observation du Graphique 3 permet de conclure à la plus grande stabilité de l'isomère CH (I). Cependant, si la différence d'énergie ΔE_f (I-III) est presque constante, et proche des valeurs du Tableau 1, au contraire ΔE_f (I-II) est plus petit et diminue pour les δ_x grands, c'est-à-dire pour les groupements les plus électronégatifs. Cette tendance est conforme aux conclusions de la littérature qui montrent la stabilisation du tautomère OH.⁶

Influence des substituants en position 4. Les résultats sont reportés aux Graphiques 4 (modèle A) et 5 (modèle B). Pour la forme CH, compte tenu du carbone sp^3 introduit en 4 comme pseudo hétéroatome, nous avons reporté en pointillé les valeurs de l'énergie E_f déduites d'un calcul de perturbation effectué selon la méthode décrite plus haut.

Substituants X (modèle A). Au vu du Graphique



Graphiques 1 et 2.



Graphiques 3-5.

4, l'isomère NH (III) apparaît comme étant énergétiquement favorisé, contrairement aux cas précédents. En outre, la différence d'énergie entre les formes III et I augmente lorsque le substituant devient moins électro-négatif indiquant ainsi une tendance pour l'isomère NH à devenir plus favorisé. Ce résultat rend compte de l'accroiss-

ement bien connu en tautomère NH observé expérimentalement.³

$\Delta E_f(\text{II-III})$ reste, quant à lui, constant et à une valeur proche de celle le dérivé non substitué.

Substituants C=X (modèle B). Si la forme III semble la plus stable, la différence $\Delta E_f(\text{I-II})$ est cependant petite par rapport à celle indiquée dans

la Tableau 1. On remarque aussi que ΔE_f (I-III) décroît, ΔE_f (II-III) étant, lui, relativement constant avec l'augmentation de l'électronégativité de X. D'après ces résultats, il semblerait que les formes OH (II) et surtout NH (III) soient favorisées par de tels substituants. Expérimentalement, il n'est pas aisé de choisir entre l'apparition d'isomères OH (II) ou NH (III) si le carbone 4 est substitué par un groupement électrocapteur,^{3,4} mais nous penchons toutefois en faveur du tautomère OH.³

Dans le cas présent, il est donc difficile de faire un rapprochement entre les conclusions expérimentales et théoriques, mais les deux méthodes ne donnent pas des résultats incompatibles.

CONCLUSIONS

La méthode d'introduction simulée des substituants nous permet, à partir d'une comparaison avec les données expérimentales, d'effectuer un *essai* de généralisation de l'effet des substituants sur la tautomérie des pyrazoline-5-ones.

De ces résultats, il ressort qu'une substitution en 1 ne semble pas avoir d'importance majeure sur l'équilibre prototropique. La forme CH (I) paraît être stabilisée par la fixation d'un groupement électrodonneur en 3, cependant qu'un électrocapteur doit provoquer une augmentation de la concentration en isomère OH (II).

Les tautomères NH (III) sont énergétiquement favorisés par la présence d'un électrodonneur en 4. Une certaine ambiguïté subsiste pour les substituants électrocapteurs en 4.

Les méthodes semi-empiriques de la chimie théorique utilisées permettent donc de déterminer les tendances dans les déplacements d'équilibre observés.

Dans un avenir proche, nous comptons multiplier ce type d'essais afin de préciser les limites du modèle de calcul envisagé pour étudier de façon systématique l'influence de la substitution.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹A. Maquestiau, Y. van Haverbeke et R. Jacquerye, *Bull. Soc. Chim. Belges* **80**, 17 (1971)
- ²A. Maquestiau, Y. van Haverbeke et R. Jacquerye, *Ibid. Belges*, **82** (1973), sous presse
- ³A. Maquestiau, Y. van Haverbeke et R. Jacquerye, *Ibid. Belges*, **82** (1973), sous presse
- ⁴A. R. Katritzky, F. W. Maine et S. Golding, *Tetrahedron* **21**, 1693 (1965); et références citées
- ⁵J. Elguero, R. Jacquier et G. Tarrago, *Bull. Soc. Chim. France*, 3780 (1967); et références citées
- ⁶G. A. Newman et P. J. S. Pauwels, *Tetrahedron* **26**, 1571 (1970); et références citées
- ⁷J. Feeney, G. A. Newman et P. J. S. Pauwels, *J. Chem. Soc. (C)* 1842 (1970)
- ⁸J. Deschamps, J. Arriau et P. Parmentier, *Tetrahedron* **27**, 5779 (1971)
- ⁹J. Arriau, J. Deschamps et P. Parmentier, *Ibid.* **27**, 5795 (1971)
- ¹⁰J. Arriau, M. Chaillet et J. Deschamps, *Ibid.* **27**, 5807 (1971)
- ¹¹J. Deschamps, H. Sauvaitre, J. Arriau, A. Maquestiau, Y. van Haverbeke et R. Jacquerye, *Tetrahedron Letters* 2929 (1971)
- ¹²J. Teyseyre, H. Sauvaitre, J. Arriau et J. Deschamps, *J. Mol. Structure* **12**, 191 (1972)
- ¹³D. Peters, *J. Chem. Soc.* 2654 (1957)