

T H E S E

présentée à l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc  
pour obtenir le grade de Docteur ès Sciences Physiques  
(Mention : CHIMIE ORGANIQUE)

SYSTÈMES BICYCLIQUES 5,5 A DIX ELECTRONS  $\pi$   
DÉRIVÉS DE L'AZA - 3 a - PENTALENE

par

Rosa Maria CLARAMUNT

*Licenciée ès Sciences Chimiques  
D.E.A. Mention Chimie Organique*

Soutenu le 10 Avril 1976 devant la Commission d'Examen.

JURY :	M.	R.	JACQUIER	Président
	M.	J.	METZGER	} Assesseurs
	M.	P.	MAURET	
	M.	R.	CORRIU	
	M.	J.	ELGUERO	

UNIVERSITE  
DES SCIENCES ET TECHNIQUES  
DU LANGUEDOC

---

LISTE DES PROFESSEURS

Président : J. ROUZAUD

Vice-Présidents : B. CHARLES - G. SAUMADE

Doyens Honoraires à l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc :

P. MATHIAS  
B. CHARLES  
A. CASADEVALL

Président Honoraire : P. DUMONTET

Professeurs Honoraires de l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc :

R. JACQUES	G. DENIZOT	P. CHATELAIN
M. CASTERAS	J. GRANIER	A.M. VERGNOUX
E. CARRIERE	Ch. BOUHET	E. KAHANE
E. TURRIERE	J. SALVINIEN	P. VIELES
C. CAUQUIL		P. VIELES

Secrétaire Général : E. SIAU

Professeurs Titulaires :

- M. J.P. ROIG	Physique
- M. G. COUCHET	Mécanique Supérieure
- M. J. AVIAS	Géologie
- M. R. MAURY (I.P.A.)	Droit
- M. J.J. MOREAU	Mécanique rationnelle
- M. B. CHARLES	Mathématiques Pures
- M. R. JOUTY	Physique
- M. R. LEGENDRE	Zoologie

- M.	I. ASSENMACHER	Physiologie Animale
- M.	B. PISTOULET	Physique
- M.	Ch. ROUMIEU	Analyse Supérieure
- M.	J. ROBIN	Physique
- M.	A. POTIER	Chimie Minérale
- M.	R. LAFONT	Physique
- M.	R. JACQUIER	Chimie
- M.	J. FALGUEIRETTES	Minéralogie
- M.	J. REGNIER	Chimie
- Mme	J. CHARLES	Mathématiques
- M.	P. CAILLON	Physique
- M.	J. ROUZAUD	Chimie
- M.	Ch. SAUVAGE	Botanique
- M.	H. CHRISTOL (E.N.S.C.M.)	Chimie
- Mme	G. VERNET	Biologie animale
- M.	L. CECCHI	Physique
- M.	H. ANDRILLAT	Astronomie
- M.	M. SAVELLI	Physique
- M.	M. MATTAUER	Géologie
- M.	L. EUZET	Zoologie
- M.	C. DELOUPY	Physique
- M.	L. GRAMBAST	Botanique
- M.	A. BONNET	Botanique
- M.	G. LAMATY	Chimie
- M.	R. MARTY	Psychophysiologie
- Mme	S. ROBIN	Physique
- M.	R. CORRIU (I.U.T.)	Chimie
- Mme	N. PARIS	Physiologie végétale
- M.	J. ZARZYCKI	Sciences des Matériaux
- M.	S. GROMB	Chimie Physique
- M.	F. SCHUE	Chimie Organique
- M.	M. MAURIN	Chimie Minérale
- M.	P. SABATIER	Mathématiques
- M.	L. THALER	Paléontologie
- M.	E. GROUBERT	Physique
- M.	M. ROUZEYRE	Physique

- M. Ch. CASTAING
- M. F. PROUST
- M. J.M. MORETTI
- M. J. PARIS
- M. A. GROTHENDIECK
- M. C. DURANTE
- M. G. BOUGNOT
- M. G. LECOY
- M. R. GAUFRES
- M. J.V. ZANCHETTA

Mathématiques  
Géologie  
Biochimie  
Biologie animale  
Mathématiques  
Physique  
Physique  
E.E.A.  
Chimie  
Chimie

Professeurs sans chaire :

- M. G. TOURNE
- M. J. REMY
- M. P. DEMANGEON
- Mme H. GUASTALLA
- M. R. LENEL
- M. A. BASSOMPIERRE
- M. N. ROBY
- M. P. MOLINO
- M. J. LEGRAND
- M. R. JONARD
- M. R. CANO (I.U.T.)
- M. J.P. FILLARD (I.U.T. NIMES)
- M. J.L. IMBACH
- M. J. D'AUZAC
- M. G. BOUIX
- M. L. GIRAL
- M. M. AMANIEU (Sciences et Techniques)
- M. M. DENIZOT
- M. B. BRUN
- M. J.D. BAYLE
- M. J.P. QUIGNARD
- M. Ph. VIALLEFONT
- M. J. GARCIA (I.U.T. NIMES)
- M. P. LOUIS

Chimie  
Géologie  
Géologie  
Biologie Physico-chimique  
Biologie animale  
Physique  
Mathématiques  
Mathématiques  
Physiologie animale  
Botanique  
Mesures Physiques  
Génie Electrique  
Chimie  
Physiologie Végétale  
Zoologie  
Chimie Organique  
Hydrologie et Mariculture  
Biologie végétale  
Chimie Physique  
Physiologie animale  
Biologie animale  
Chimie  
Génie mécanique  
Géophysique appliquée

- M. M. LEFRANC
- M. G. MASCHERPA
- M. C. GOUT
- M. J.P. TRILLES
- M. F. HALLE
- M. G. BORDURE
- M. A. DONNADIEU
- M. Cl. BOCQUILLON
- M. A. RAIBAUT
- M. J.P. NOUGIER

Mathématiques  
Chimie  
Physique  
Biologie appliquée  
Biologie végétale  
Génie électrique  
Physique  
Hydrologie  
Biologie animale  
Electronique

Professeurs associés :

- M. E. AKUTOWICZ
- M. E. MICALI
- M. C. VAGO
- M. L. DAUZIER
- M. F. WINTERNITZ
- M. F. SENOUILLET
- M. C. MAURIN
- Mme M. VAN CAMPO
- M. P. GALZY
- M. E. VERDIER
- M. E. SERVAT
- M. K. RUSTAGI

Mathématiques  
Mathématiques  
Biologie animale  
Physiologie animale  
Chimie Organique  
Economie et Gestion  
Biologie animale  
Biologie végétale  
Biochimie  
Chimie générale  
Géologie  
Physique

Maîtres de Conférences :

- M. G. LOUPIAS
- M. R. HAKIM
- M. F. LAPSCHER
- M. L. LASSABATERE (I.U.T.)
- M. Y. PIETRASANTA (E.N.S.C.M.)
- M. J. CROUZET (Sciences et Techniques)
- M. A. COMMEYRAS
- M. P. MATHIEU
- M. J.L. ROBERT (I.U.T. NIMES)
- Mlle M. LEVY (I.U.T.)
- M. J. LAGARRIGUE (I.U.T.)

Mathématiques  
Mathématiques  
Mathématiques  
Mesures Physiques  
Chimie Appliquée  
Biochimie appliquée  
Chimie Organique  
E.E.A.  
Génie Electrique  
Chimie  
Biologie appliquée

- M. Cl. DROGUE (Sciences et Techniques)	Hydrogéologie
- M. P. GENESTE (E.N.S.C.M.)	Chimie Physique appliquée
- M. J. CHEFTEL (Sciences et Techniques)	Biochimie appliquée à l'alimentation
- M. M. AVEROUS (I.U.T. NIMES)	Génie Electrique
- M. B. LEMAIRE (Sciences et Techniques)	Mathématiques appliquées Informatique
- M. M. VALADIER	Mathématiques
- M. O. MAISONNEUVE (I.U.T.)	Informatique
- M. J.P. BARD	Géologie
- M. A. SANS	Psychophysiologie
- M. Y. ESCOUFFIER	Informatique
- M. L. COT (E.N.S.C.M.)	Chimie
- M. R. BRUNEL	Physique
- M. C. BENOIT	Physique
- M. P. DELORD	Physique
- M. P. JOUANNA (I.U.T. NIMES)	Génie civil
- M. M. GODRON	Ecologie végétale
- M. R. BEN AIM	Génie chimique et traitement des eaux
- M. P. BESANCON	Physiologie de la nutrition appliquée à l'alimentation
- M. J. PETRISSANS	Chimie
- M. J.Y. GAL	Chimie analytique appliquée
- M. Ph. JEANTEUR	Biochimie
- M. H. GIBERT (Sciences et Techniques)	Génie alimentaire
- M. A. LIEGEOIS	Automatique
- M. B. TARODO DE LA FUENTE	Biochimie appliquée et techniques des matières alimentaires
- M. A. PAVIA	Chimie
- M. Y. NOUAZE	Mathématiques

Maîtres de conférences associés :

- M. I. FREIBERGS	Informatique
-------------------	--------------

Chargés d'enseignement :

- M. B. FILLIATRE	Informatique
- M. J. FERRIE	Informatique
- M. P. HINZELIN	Génie civil

Chargé des fonctions de Maître de Conférences :

- M. G. SAUMADE (I.U.T.)

G.E.A. (Economie des  
Entreprises)

Chargé de cours :

- M. J. GUIN (I.P.A.)

- M. M. MOUTON (I.U.T.)

A Monsieur le Professeur R. JACQUIER,  
Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie,  
Professeur à l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc.

A Monsieur le Professeur J. METZGER,  
Directeur de l'Institut de Pétrochimie et Synthèse Organique Industrielle.  
Professeur à l'Université de Droit, d'Economie et des Sciences d'Aix-Marseille.

A Monsieur le Professeur P. MAURET,  
Professeur à l'Université Paul SABATIER, Toulouse.

A Monsieur le Professeur R. CORRIU,  
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie de Montpellier,  
Professeur à l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc.

A Monsieur J. ELGUERO,  
Maître de Recherche au Centre National de la Recherche Scientifique.

## AVANT - PROPOS

C'est très sincèrement que je remercie Monsieur le Professeur JACQUIER qui me fait l'honneur de présider ce Jury de thèse, après avoir eu déjà la gentillesse de participer au Jury de mon Doctorat à Barcelone en 1973. Qu'il sache combien son soutien constant m'a aidé durant mon séjour à Montpellier.

Que Monsieur le Professeur METZGER, qui a bien voulu juger ce travail trouve ici l'expression de ma très respectueuse reconnaissance.

Qu'il me soit permis de remercier Monsieur le Professeur MAURET pour sa bienveillante attitude à mon égard permettant ainsi une très fructueuse collaboration avec les chercheurs de son laboratoire.

En acceptant d'examiner l'ensemble de ces travaux et de participer à ce Jury, Monsieur le Professeur CORRIU me fait un grand honneur, je l'en remercie vivement.

Enfin, à côté de Monsieur ELGUERO, j'ai appris tout ce que je connais de la Chimie Hétérocyclique.

Je veux également remercier ici tous ceux qui ont contribué à la réalisation scientifique et matérielle de ce mémoire et plus particulièrement :

Monsieur R. FAURE, Laboratoire de Chimie Organique Physique, Université d'Aix - Marseille III,

Mademoiselle E. ALCALDE et Monsieur J.M. FABREGA, Départements de Chimie Organique des Facultés de Pharmacie et Sciences Chimiques de l'Université de Barcelone.

Monsieur R. LAZARO, Laboratoire de Synthèse et Etude Physico-chimique des Hétérocycles azotés, Université des Sciences et Techniques du Languedoc, Montpellier.

Mademoiselle M.C. VERTUT et Monsieur J.P. FAYET, Université Paul SABATIER, Toulouse.

— 0 —

## INTRODUCTION

Le concept d'aromaticité tient une place très importante parmi les théories chimiques. Si l'on considère l'hétéroaromaticité, les systèmes bicycliques-5,5 à 10 électrons dérivés de l'azapentalène occupent une position charnière car, à cause des deux doublets d'origine p qui contribuent au système  $\pi$ , ils sont à la limite entre les composés aromatiques et les polyènes. Mais à la différence des composés macrocycliques, tels les azonines et diazocines, ils sont assez stables pour être isolés et un grand nombre d'entre eux sont décrits dans la littérature. Beaucoup ont des propriétés biologiques et sont utilisés dans l'industrie pharmaceutique ; d'autres sont employés comme colorants dans l'industrie photographique.

Tout le long de ce travail on essaiera d'étudier les propriétés chimiques et physico-chimiques de quelques azapentalènes et de mettre plus particulièrement en évidence celles qui sont en relation avec l'aromaticité.

Dans le premier Chapitre on passera en revue les divers critères d'aromaticité. Le deuxième Chapitre exposera les résultats obtenus quand on applique les méthodes de calculs théoriques "tous électrons" à l'étude de quelques systèmes bicycliques-5,5 à 10 électrons  $\pi$ . La synthèse de ces composés permettra d'examiner leurs propriétés et de vérifier ainsi les prédictions du calcul théorique.

Le troisième Chapitre traitera enfin de quelques essais concernant la synthèse de systèmes azapentaléniques ainsi que de l'arylation de l'aminotriazole par l'o-fluoronitrobenzène et le fluoro-1 dinitro-2,4 benzène.

Dans la deuxième partie de cette thèse on abordera l'étude d'une classe particulière des azapentalènes, ceux possédant un noyau tétrazolique, donc susceptibles de présenter une isomérisation azido  $\rightleftharpoons$  tétrazole. Cette der-

nière partie comporte deux chapitres : dans le Chapitre IV on exposera les résultats de la littérature sur le problème de l'isomérisation azido  $\rightleftharpoons$  tétrazole et dans le Chapitre V on traitera le cas des azides des hétérocycles pentagonaux, azapentalènes potentiels, ainsi que la synthèse et l'étude par différentes méthodes physicochimiques de l'équilibre azide  $\rightleftharpoons$  tétrazole. Enfin, on conclura en proposant une structure pour les azidoazoles en solution.



3. Propriétés spectroscopiques des composés	
<u>1</u> et <u>2</u> : Etude UV et RMN du proton .....	26
B. Pyrazolo [3,2-c]-s-triazole <u>3</u> .....	30
C. s-triazolo [4,3-b]-s-triazole <u>4</u> .....	39
III - COMPARAISON DES PREVISIONS THEORIQUES AVEC LES RESULTATS EXPERIMENTAUX : CONCLUSION .....	45
IV - PARTIE EXPERIMENTALE .....	47
APPENDICES .....	55

**CHAPITRE III : ESSAIS DE SYNTHÈSE DE SYSTEMES AZAPENTALENIQUES .  
REACTION DE L'AMINO-s-TRIAZOLE AVEC LES  
FLUORURES NITROAROMATIQUES**

I - INTRODUCTION .....	68
A. Synthèse arynique .....	68
B. Cyclisation d'une amine sur un atome de carbone électrophilique .....	69
II - ARYLATION DE L'AMINO-s-TRIAZOLE .....	70
A. Synthèse .....	70
B. Propriétés spectroscopiques des dérivés nitroarylés .....	72
III - ESSAIS DE CYCLISATION .....	74
IV - PARTIE EXPERIMENTALE .....	75

**CHAPITRE IV : LE PROBLEME DE L'ISOMERIE AZIDE ↪ TETRAZOLE**

I - INTRODUCTION .....	82
II - COMPOSES ACYCLIQUES .....	83
III - COMPOSES BICYCLIQUES 6,5 et 5,5 .....	85
IV - METHODES PHYSICO-CHIMIQUES UTILISEES .....	87

**CHAPITRE V : AZIDES DES HETEROCYCLES AROMATIQUES PENTAGONAUX**

I - SYNTHESE .....	91
A. Synthèse des aminoazoles de départ .....	93
II - MOLECULES NEUTRES : ETUDE PAR IR ET RMN .....	95
III - ANIONS : ETUDE PAR IR ET RMN .....	102
IV - METHYLATION DES ANIONS .....	106
V - RESONANCE DE CARBONE-13 .....	108
VI - STRUCTURE DES AZIDOAZOLES .....	109
VII - PARTIE EXPERIMENTALE .....	114

CHAPITRE I

SYSTÈMES BICYCLIQUES 5,5 A 10 ÉLECTRONS  $\pi$  :

LES AZAPENTALENES AROMATIQUES

## I. INTRODUCTION.

Les azapentalènes aromatiques sont les dérivés hétérocycliques du pentalène 1 avec 10 électrons  $\pi$ . Ces produits sont iso- $\pi$ -électroniques avec le dianion du pentalène 2.



De la même manière qu'il y a une famille d'hétérocycles isoélectroniques avec le monoanion de l'indène 5 (indole, isoindole, indolizine, pseudoazulènes, ...) (1), du dianion du pentalène 2 (2) dérivent plusieurs centaines d'hétérocycles différents (3).

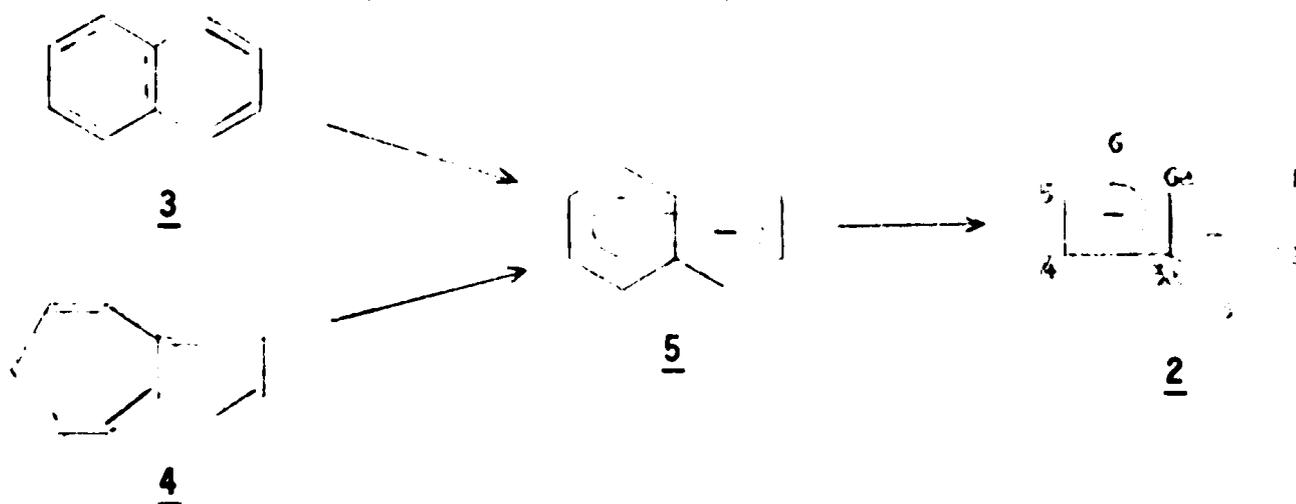
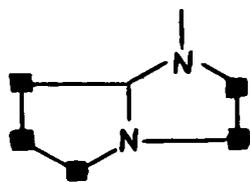


Schéma 1 : Systèmes bicycliques à 10 électrons  $\pi$  (5 doublets)

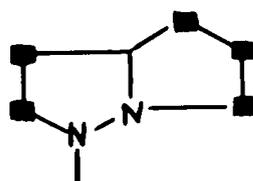
Dans le schéma 2 figurent des exemples correspondants à chacune des six formes canoniques du dianion du pentalène 2.

Dans la présente thèse nous avons abordé l'étude des azapentalènes à 10 électrons  $\pi$  avec deux doublets d'origine p provenant de deux atomes d'azote pyrroliques, l'un dans la jonction des deux cycles à cinq chaînons (position 3a) et l'autre occupant les positions indiquées par un carré noir dans les structures A ou B (positions 1 ou 3).



Série 1,3a

A

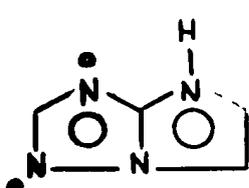
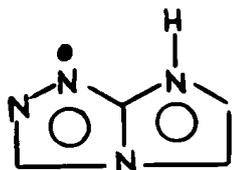
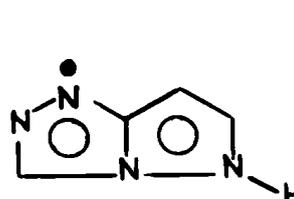
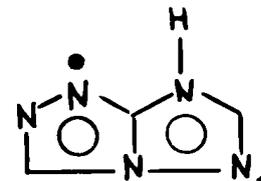


Série 3,3a

B

## II. HETEROAROMATICITE.

La première partie de ce travail concerne le problème de l'aromaticité et de la tautomérie annulaire\* des quatre azapentalènes suivants :

14151617

Nous allons d'abord examiner le concept d'hétéroaromaticité et nous essayerons ensuite de l'appliquer aux azapentalènes cités antérieurement.

Par sa simplicité et facilité d'application la règle de HUCKEL (10), étendue par ROBINSON (11) aux doublets p des hétéroatomes, constitue un outil essentiel pour le classement systèmes  $\pi$ -excédents et  $\pi$ -déficients d'ALBERT (12) et la prédiction d'hétérocycles aromatiques. Le fait que la règle de HUCKEL s'insère harmonieusement parmi le corps des réactions péricy-

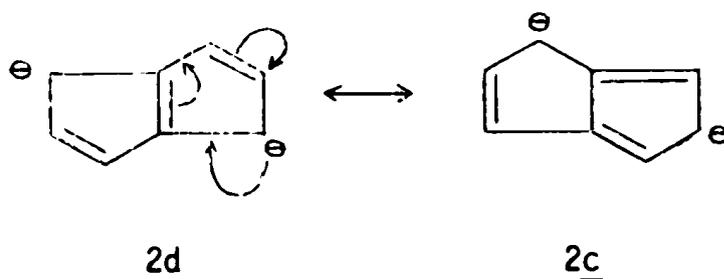
\* L'atome d'hydrogène pouvant aussi être situé sur les azotes de la molécule indiqués par un point ●

cliques (13,14) permet de proposer la formulation\* suivante : "Un hétérocycle conjugué monocyclique ou polycyclique o-condensé sera aromatique s'il possède un nombre impair de doublets libres (d'origine o ou p)". D'après la méthode graphique de KANEKO (15), cela revient à dire qu'il faut un nombre impair de flèches pour passer d'une structure de KEKULE à l'autre.

Cette définition est maintenant admise, mais la plupart des auteurs l'appliquent restrictivement au cas où seulement un doublet est d'origine p. Le problème de l'aromaticité des hétérocycles possédant plus d'un doublet d'origine p a reçu comparativement peu d'attention (16, 17).

Si on revient au cas du dianion du pentalène, ce composé est aromatique d'après la définition proposée. Il est à remarquer que pour l'application de la méthode de KANEKO à ce produit, il faut introduire des hypothèses supplémentaires (18).

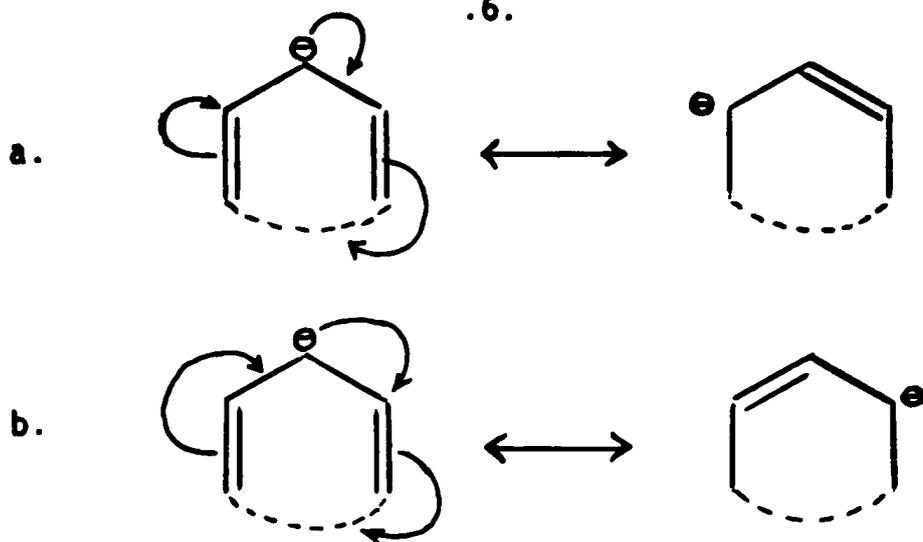
Pour effectuer la circulation pérycyclique des électrons dans une molécule on doit utiliser tous les doublets (électrons  $\pi$  d'une double liaison ou p d'un carbanion ou un hétéroatome) et toutes les flèches doivent avoir le même sens.



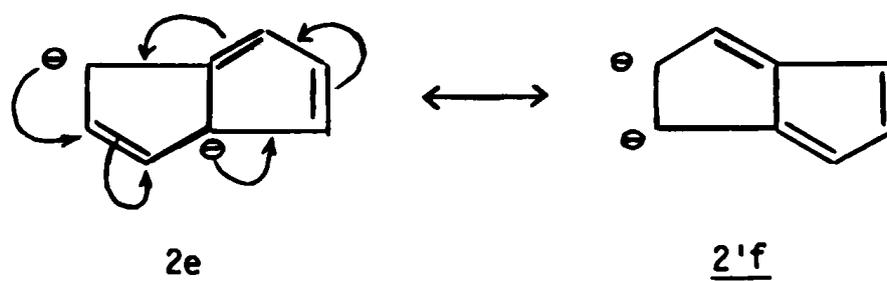
Un doublet donné ne peut pas rester dans la même position avant et après la circulation pérycyclique. Cependant, les représentations suivantes sont admises :

---

\* La définition proposée ne dépend pas de la présence de doublets libres ne contribuant pas au système  $\pi$  (situés, donc, dans le plan, de la molécule).

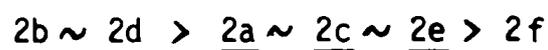


C'est à dire par exemple :

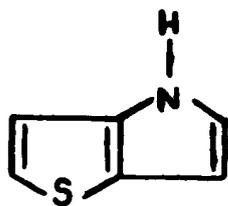


D'après KANEKO (18) on peut aussi prévoir quelle va être la structure de KEKULE la plus stable. On ne considèrera pas les facteurs stériques et de séparation de charges. La stabilité d'une forme canonique augmente quand le nombre impair de flèches nécessaires pour passer à d'autres formes diminue et aussi quand le nombre de formes qu'on peut obtenir avec le nombre impair minimum de flèches augmente.

Ainsi, on obtiendrait pour les six formes canoniques du dianion du pentalène le classement suivant :

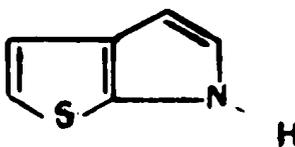


Des calculs SCF $\pi$ -MO (19) pour les thiéno pyrroles isomères 18, 19 et 20 (qui correspondraient aux formes canoniques 2d, 2b et 2c, respectivement) dans l'état fondamental concordent avec l'ordre de stabilité relative prévu par KANEKO.

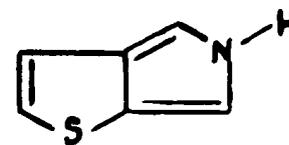


18

.7.



19



20

1,4-thiénopyrrole  $\sim$  1,6-thiénopyrrole  $>$  1,5-thiénopyrrole

Si les azapentalènes à 10 électrons  $\pi$  sont aromatiques dans le sens de HUCKEL-WOODWARD-KANEKO, il restera à déterminer leur plus ou moins grande "aromaticité".

Si on abandonne l'approche topologique de HUCKEL pour aller vers des méthodes plus élaborées de la chimie quantique, la notion d'aromaticité (notion purement  $\pi$ ) s'estompe progressivement et tend à disparaître. En effet les méthodes "tous électrons" permettent de calculer les propriétés "aromatiques" (Chapitre II) d'une substance (dans notre cas les azapentalènes) sans introduire explicitement la notion d'aromaticité.

BIBLIOGRAPHIE
---------------

- 1 - S. WOLD et G. BERGSON, *Ark. Kemi* 28, 245 (1967).
- 2 - a. T.J. KATZ et M. ROSENBERGER, *J. Amer. Chem. Soc.* 84, 865 (1962).  
 b. T.J. KATZ, M. ROSENBERGER et R.K. O'HARA, *J. Amer. Chem. Soc.* 86, 249 (1964).
- 3 - R.M. CLARAMUNT, J. ELGUERO et A.J.H. SUMMERS, "Aromatic Azapentalenes", Academic Press (en préparation).
- 4 - F.S. BABICHEV et V.K. KIBIREV, *Zh. Obsch. Khim.* 33, 2000 (1963).
- 5 - V.K. KIBIREV et F.S. BABICHEV, *Ukr. Khim. Zh.* 30, 488 (1964).
- 6 - B.B. MOLLOY, D.H. REID et F.S. SKELTON, *J. Chem. Soc.*, 65 (1965).
- 7 - W.H. OKAMURA et T.J. KATZ, *Tetrahedron* 23, 2941 (1967).
- 8 - V. BOEKELHEIDE et N.A. FEDORUK, *J. Amer. Chem. Soc.* 90, 3830 (1968).
- 9 - M.J. COOK, A.R. KATRITZKY et P. LINDA, "Advances in Heterocyclic Chemistry", Academic Press, 17, 351 (1974).
- 10 - E. HUCKEL, *Z. Phys.* 70, 204 (1931) ; 72, 310 (1931).
- 11 - R. ROBINSON, *Tetrahedron*, 3, 323 (1958).
- 12 - A. ALBERT, "Heterocyclic Chemistry", The Athlone Press, 1959.
- 13 - R.B. WOODWARD, Symposium on Orbital Symmetry Correlation in Organic Chemistry, Cambridge, 7-9 January (1969).
- 14 - J. MATHIEU et A. RASSAT, *Tetrahedron*, 30, 1753 (1974).
- 15 - C. KANEKO, *Tetrahedron*, 28, 4915 (1972).
- 16 - M.E. VOL'PIN, *Russ. Chem. Rev.* 29, 129 (1960).
- 17 - A.T. BALABAN et Z. SIMON, *Rev. Roum. Chim.* 10, 1059 (1965).
- 18 - C. KANEKO, S. TANAKA et J. ELGUERO, Résultats non publiés.
- 19 - L. KLASINC et N. TRINAJSTIĆ, *Tetrahedron*, 27, 4045 (1971).

CHAPITRE 11

ETUDE DES PROPRIETES MOLECULAIRES  
DE QUELQUES DERIVES DE L'AZA-3a-PENTALENE

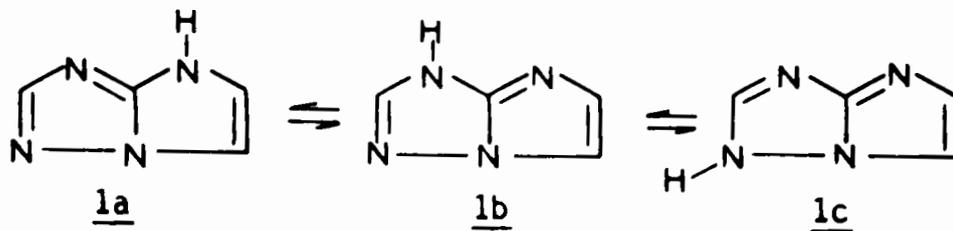
## I. PARTIE THEORIQUE.

Les méthodes CNDO/2 (1) et CNDO/S (2) ont été appliquées à l'étude des propriétés moléculaires de quatre dérivés de l'aza-3a-pentalène : imidazo [1,2-b] -s-triazole 1, imidazo [2,1-c] -s-triazole 2, pyrazolo [3,2-c] -s-triazole 3, et s-triazole [4,3-b] -s-triazole 4, et des cations 5 et 6 correspondant respectivement aux produits 1 et 2.

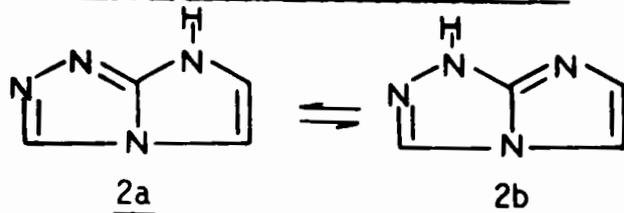
L'ensemble des composés étudiés 1 à 6 présentent, comme tous les hétérocycles aromatiques azotés dérivés de l'aza-3a-pentalène un phénomène de tautomérie annulaire, qui se traduit par l'échange très rapide d'un proton entre les différents sites hétéroaromatiques de la molécule (3).

Il existe trois méthodes principales d'étude de l'équilibre tautomère, les trois utilisées dans la présente thèse.

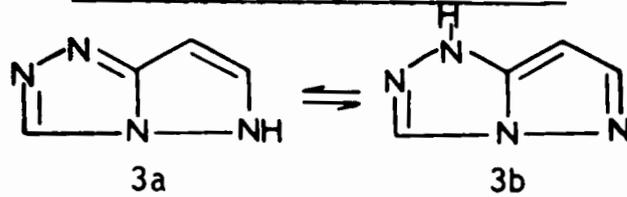
- 1 - Méthode purement expérimentale. Elle consiste dans la comparaison des propriétés physicochimiques de ces noyaux avec celles des produits modèles, résultant généralement du remplacement des hydrogènes tautomérisables par des groupes méthyles. Parmi les très nombreuses propriétés moléculaires nous avons utilisé les moments dipolaires, les spectres UV et de RMN.
- 2 - Méthode mixte. Identique à la précédente, sauf qu'elle utilise à la place des propriétés des produits modèles, celles calculées pour chaque tautomère par l'une des méthodes semi-empiriques de la chimie théorique.
- 3 - Méthode purement théorique. On calcule directement les énergies des tautomères possibles et on ajoute, éventuellement, un terme correctif pour l'énergie de solvation.



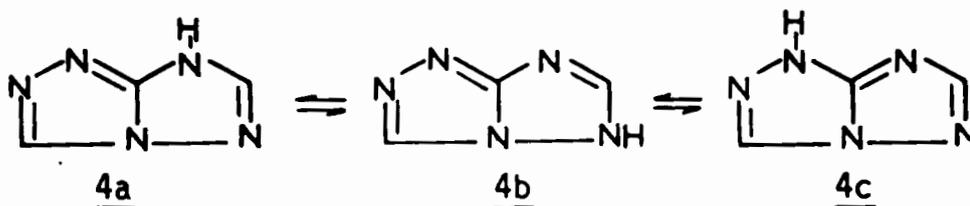
Imidazo [1,2-b]-s-triazole



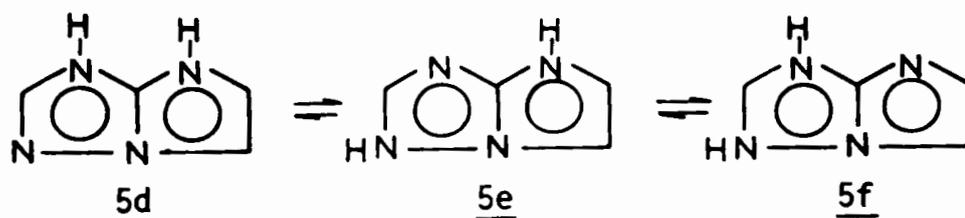
Imidazo [2,1-c]-s-triazole



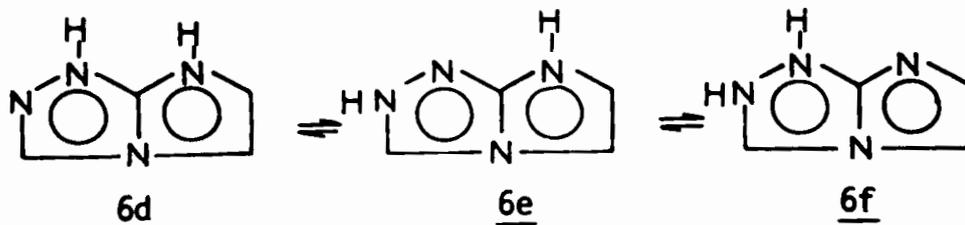
Pyrazolo [3,2-c]-s-triazole\*



s-triazolo [4,3-b]-s-triazole



Imidazo [1,2-b]-s-triazolium



Imidazo [2,1-c]-s-triazolium

\* Nous n'avons pas considéré les tautomères zwitter ioniques portant le proton sur N<sub>2</sub> car ils sont relativement peu stables (3).

La numérotation des atomes est celle imposée par les règles de nomenclature et les axes de coordonnées ont été choisis arbitrairement comme le montre la Figure 1. Faute des données géométriques sur ces noyaux, nous avons supposé les molécules planes et formées de cycles pentagonaux réguliers de  $1.39\text{\AA}$  de côté. Les liaisons C-H et N-H dirigées suivant les bissectrices externes relatives à chaque sommet ont une longueur de  $1.08$  et  $1.02\text{\AA}$ .

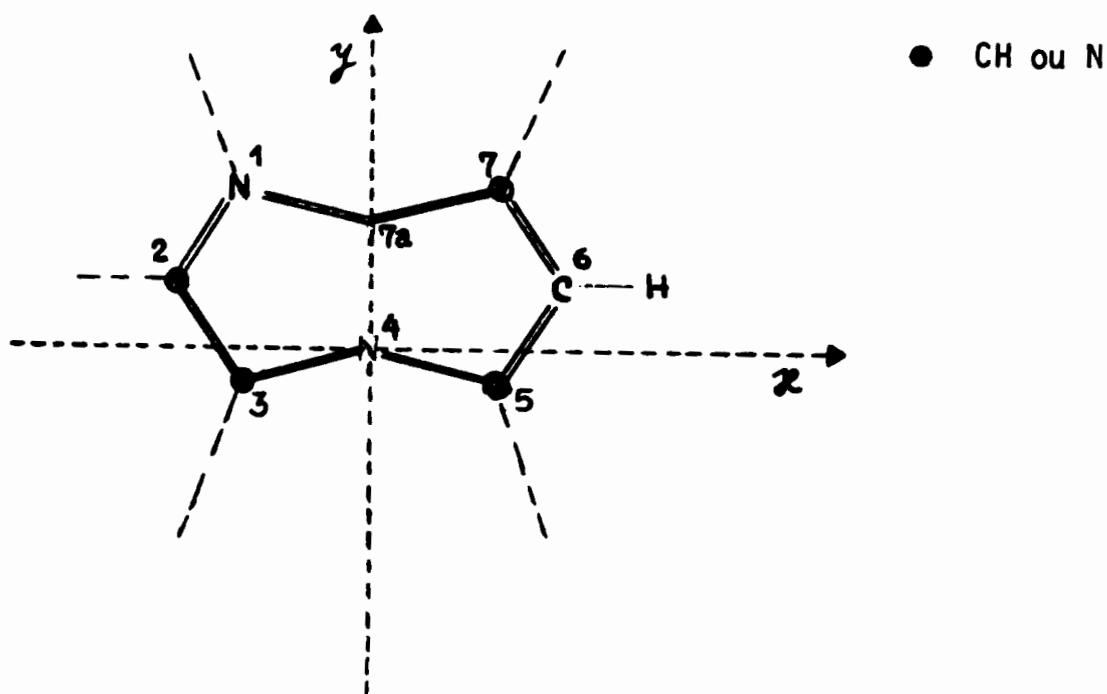


Figure 1 : Axes de coordonnées et numérotation des atomes utilisés dans les calculs CNDO.

Nous exposerons les résultats des calculs selon le plan suivant :

- A. Charges totales : Molécules neutres et cations.
- B. Energies : Molécules neutres et Cations.
- C. Moments dipolaires : Molécules neutres.
- D. Spectres électroniques : Molécules neutres et Cations.
- E. Energies des niveaux moléculaires : Molécules neutres.
- F. Indices de liaison : Molécules neutres et Cations.

La méthode CNDO/2 a été utilisée dans les sections A, B, C, E et F et la méthode CNDO/S dans les sections A, C, D, E et F, dans la paramétrisation originale de leurs auteurs à l'exception des intégrales bicentriques

de répulsion qui dans le cas de la CNDO/S ont été évaluées selon la formule de NISHIMOTO et MATAGA (4).

### A. Charges totales.

Si l'on considère les charges ( $\sigma + \pi$ ) de l'état fondamental comme un indice statique de réactivité, on obtient pour les atomes de carbone les résultats de la Figure 2. Le fait le plus remarquable est que la tautomérie ne modifie presque pas la distribution électronique au niveau des atomes de carbone\*.

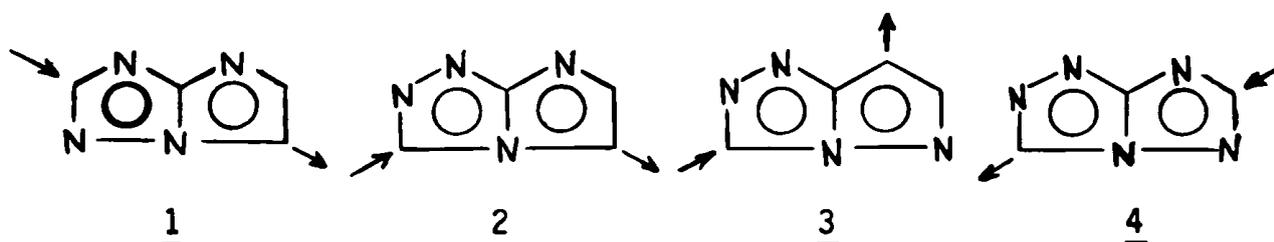
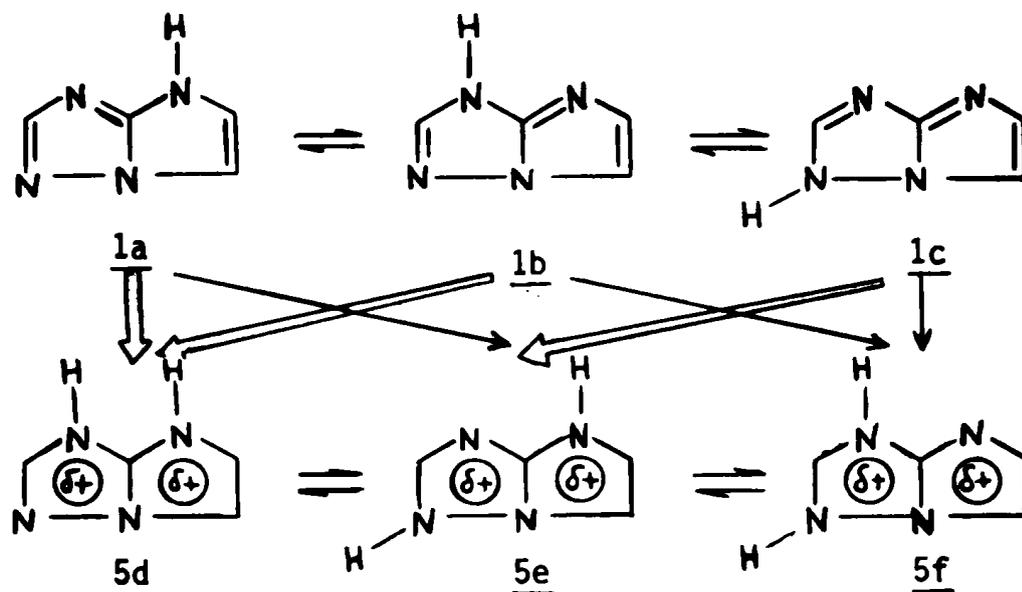


Figure 2 : Réactions de substitutions électrophile (C  $\rightarrow$  ) et nucléophile ( $\rightarrow$  C) sur les atomes de carbone (calculs CNDO/2).

Naturellement la réactivité nucléophile des atomes d'azote "pyridiniques" varie avec la structure tautomère. Si l'on considère, par exemple, la protonation dans le cas de l'imidazo [1,2-b]-s-triazole d'après les charges sur les atomes d'azote les structures 1a et 1b doivent conduire au tautomère 5d, tandis que la forme 1c devrait conduire au cation 5e ; en ce qui concerne l'imidazo [2,1-c]-s-triazole les deux tautomères conduiraient au cation 6d.

\* Dans le cas du s-triazolo [2,3-b]-s-triazole pour le tautomère 4c la différence entre les charges des atomes 3 et 6 n'est pas significative ( $\Delta q = 0.0047$  Calculs CNDO/2).



On peut imaginer formellement que l'on passe d'un tautomère à un autre par transfert du proton qui est fixé sur l'atome d'azote "pyrrolique" à l'un des atomes d'azote "pyridiniques" (celui qui est le plus nucléophile). Dans cette hypothèse le tautomère le plus stable serait celui dont la différence des charges portées par ces deux types d'azote soit minimum. Ainsi, on obtiendrait le classement de stabilité suivant (calculs CNDO/2) :

$$1b \geq 1a > 1c$$

$$2a > 2b$$

$$3b > 3a$$

$$4a > 4c > 4b$$

Beaucoup d'auteurs ont corrélié les charges ( $\sigma + \pi$ ) des atomes de carbone aux déplacements chimiques des protons portés par ces mêmes carbones. Les principaux résultats sont rassemblés dans le Tableau 19 : on peut déjà avancer que l'ordre relatif des déplacements chimiques est assez bien reproduit. (Voir section III de ce Chapitre)

**Tableau 1**

**CHARGES TOTALES**

**A. Molécules neutres.**

Composé	Atomes	Tautomère <u>a</u>				Tautomère <u>b</u>				Tautomère <u>c</u>				
		CNDO/2		CNDO/S		CNDO/2		CNDO/S		CNDO/2		CNDO/S		
		$\sigma + \pi$	$\pi$	$\sigma + \pi$	$\pi$	$\sigma + \pi$	$\pi$	$\sigma + \pi$	$\pi$	$\sigma + \pi$	$\pi$	$\sigma + \pi$	$\pi$	
1	N <sub>1</sub>	5.2803	1.3539	5.3767	1.3892	5.1252	1.6823	5.1044	1.7161	5.2338	1.2584	5.2980	1.2819	
	C <sub>2</sub>	3.8576	0.9104	3.8014	0.8392	3.8609	0.9582	3.8412	0.9213	3.8261	0.9112	3.8085	0.8785	
	N <sub>3</sub>	5.2023	1.3946	5.3169	1.4182	5.1457	1.2804	5.2389	1.3094	5.0789	1.7339	5.0790	1.7702	
	N <sub>4</sub>	4.9934	1.4809	4.9228	1.5263	4.9874	1.4984	4.9249	1.5319	4.9797	1.5524	4.9596	1.6080	
	C <sub>5</sub>	3.9868	1.1091	3.9919	1.0917	4.0335	1.2051	4.0617	1.2065	4.0348	1.2155	4.0893	1.2424	
	C <sub>6</sub>	3.9749	1.0915	4.0206	1.1033	3.9610	1.0202	3.9522	0.9839	3.9596	1.0130	3.9382	0.9642	
	N <sub>7</sub>	5.1243	1.7076	5.1150	1.7353	5.2680	1.3525	5.3566	1.3657	5.2700	1.3451	5.3412	1.3498	
	C <sub>7</sub> <sub>a</sub>	3.7648	0.9520	3.7157	0.8967	3.7910	1.0029	3.7620	0.9652	3.7817	0.9706	3.7346	0.9050	
	H <sub>2</sub>	0.9867		0.9609		0.9671		0.9431		0.9693		0.9428		
	H <sub>5</sub>	0.9753		0.9571		0.9941		0.9766		0.9986		0.9805		
	H <sub>6</sub>	0.9776		0.9539		0.9960		0.9704		0.9950		0.9709		
	NH	0.8758		0.8669		0.8700		0.8679		0.8725		0.8574		
	2	N <sub>1</sub>	5.2407	1.3754	5.2712	1.3356	5.1099	1.7373	5.0689	1.7461				
		N <sub>2</sub>	5.1417	1.1262	5.1637	1.1520	5.1357	1.2371	5.2259	1.2857				
C <sub>3</sub>		3.9358	1.1248	3.9386	1.0804	3.8799	1.0008	3.8553	0.9473					
N <sub>4</sub>		4.9823	1.4720	4.9874	1.5447	5.0098	1.4777	4.9839	1.5383					
C <sub>5</sub>		3.9877	1.1197	4.0322	1.1266	4.0435	1.2232	4.1087	1.2469					
C <sub>6</sub>		3.9717	1.0702	3.9848	1.0561	3.9479	0.9908	3.9222	0.9418					
N <sub>7</sub>		5.1374	1.7315	5.1261	1.7541	5.2858	1.3776	5.3707	1.3884					
C <sub>7</sub> <sub>a</sub>		3.7773	0.9802	3.7522	0.9505	3.7633	0.9555	3.7193	0.9055					
H <sub>3</sub>		0.9870		0.9631		0.9662		0.9454						
H <sub>5</sub>		0.9808		0.9576		0.9960		0.9744						
H <sub>6</sub>		0.9806		0.9555		0.9663		0.9690						
NH		0.8769		0.8676		0.8653		0.8564						
3		N <sub>1</sub>	5.2636	1.3534	5.2494	1.2860	5.1064	1.7321	5.0827	1.7463				
		N <sub>2</sub>	5.1742	1.1437	5.1622	1.1569	5.1263	1.2323	5.2313	1.2930				
	C <sub>3</sub>	3.9184	1.1206	3.9349	1.0943	3.8864	1.0084	3.8335	0.9408					
	N <sub>4</sub>	4.8955	1.4982	4.9449	1.5838	4.9929	1.4729	4.9246	1.5251					
	N <sub>5</sub>	5.0714	1.7780	5.1070	1.8174	5.2060	1.4358	5.3232	1.4334					
	C <sub>6</sub>	3.9078	0.9892	3.9482	1.0021	3.9062	0.9212	3.8833	0.8775					
	C <sub>7</sub>	4.1012	1.1321	4.0805	1.1082	4.1448	1.2294	4.1690	1.2502					
	C <sub>7</sub> <sub>a</sub>	3.8337	0.9849	3.8264	0.9571	3.8098	0.9679	3.7963	0.9337					
	H <sub>3</sub>	0.9889		0.9656		0.9636		0.9461						
	H <sub>6</sub>	0.9841		0.9554		0.9922		0.9670						
	H <sub>7</sub>	0.9781		0.9687		0.9940		0.9855						
	NH	0.8831		0.8568		0.8712		0.8575						
	4	N <sub>1</sub>	5.2292	1.3603	5.2190	1.3110	5.2556	1.3676	5.2140	1.3034	5.1102	1.7197	5.0663	1.7577
		N <sub>2</sub>	5.1398	1.1382	5.1562	1.1477	5.1722	1.1466	5.1460	1.1275	5.1580	1.2649	5.1843	1.2794
C <sub>3</sub>		3.9314	1.1187	3.9393	1.0750	3.9135	1.1174	3.9511	1.1013	3.8609	0.9852	3.8615	0.9283	
N <sub>4</sub>		4.9537	1.4701	4.9832	1.5648	4.9085	1.5075	4.9944	1.6316	4.9574	1.4482	4.9790	1.5589	
N <sub>5</sub>		5.1303	1.2811	5.1925	1.3102	5.0592	1.7311	5.0660	1.7996	5.1864	1.3980	5.2546	1.4169	
C <sub>6</sub>		3.8658	0.9486	3.8559	0.8822	3.8185	0.9011	3.8355	0.8518	3.8562	0.8934	3.8769	0.8280	
N <sub>7</sub>		5.1349	1.6884	5.0822	1.7372	5.2532	1.2674	5.2287	1.2611	5.3037	1.3720	5.2814	1.3613	
C <sub>7</sub> <sub>a</sub>		3.7966	0.9945	3.8264	0.9719	3.7811	0.9610	3.8235	0.9237	3.7561	0.9184	3.7738	0.8695	
H <sub>3</sub>		0.9831		0.9454		0.9880		0.9520		0.9628		0.9254		
H <sub>6</sub>		0.9666		0.8730		0.9710		0.9247		0.9847		0.9372		
NH		0.8679		0.9269		0.8778		0.8641		0.8619		0.8596		

Tableau 1

CHARGES TOTALES (Cont.)

B. Cations.

Composé	Atomes	Tautomère <u>d</u>				Tautomère <u>e</u>				Tautomère <u>f</u>			
		CNDO/2		CNDO/S		CNDO/2		CNDO/S		CNDO/2		CNDO/S	
		$\sigma + \pi$	$\pi$	$\sigma + \pi$	$\pi$	$\sigma + \pi$	$\pi$	$\sigma + \pi$	$\pi$	$\sigma + \pi$	$\pi$	$\sigma + \pi$	$\pi$
<u>5</u>	N <sub>1</sub>	5.0859	1.6235	5.0809	1.6679	5.1872	1.2839	5.2865	1.3212	5.0762	1.5654	5.0313	1.5895
	C <sub>2</sub>	3.8118	0.9081	3.7937	0.8532	3.7637	0.8209	3.7228	0.7536	3.7272	0.7968	3.7178	0.7740
	N <sub>3</sub>	5.0933	1.2872	5.1924	1.3041	5.0473	1.6803	5.0465	1.7178	5.0218	1.6048	5.0060	1.6489
	N <sub>4</sub>	4.9624	1.4475	4.8807	1.4711	4.9607	1.5256	4.9410	1.5830	4.9518	1.5666	4.9596	1.6133
	C <sub>5</sub>	3.9704	1.1082	3.9855	1.0831	3.9723	1.1225	4.0133	1.1213	3.9885	1.1617	4.0290	1.1549
	C <sub>6</sub>	3.9305	1.0412	3.9689	1.0268	3.9299	1.0325	3.9539	1.0069	3.9386	0.9961	3.9129	0.9313
	N <sub>7</sub>	5.0774	1.6342	5.0696	1.6593	5.0892	1.6382	5.0656	1.6593	5.1794	1.2580	5.2323	1.2422
	C <sub>7a</sub>	3.7143	0.9502	3.7128	0.9346	3.6999	0.8961	3.6614	0.8368	3.7832	1.0507	3.8051	1.0460
	H <sub>2</sub>	0.9044		0.8864		0.9056		0.8849		0.8923		0.8711	
	H <sub>5</sub>	0.9150		0.9013		0.9232		0.9074		0.9447		0.9281	
	H <sub>6</sub>	0.9179		0.8986		0.9184		0.9003		0.9347		0.9181	
	NH <sub>1</sub>	0.8047		0.8144		-		-		0.7791		0.7892	
	NH <sub>3</sub>	-		-		0.7983		0.8024		0.7826		0.7894	
	NH <sub>7</sub>	0.8121		0.8148		0.8042		0.8140		-		-	
<u>6</u>	N <sub>1</sub>	5.0672	1.6517	5.0171	1.6601	5.1424	1.4051	5.2357	1.3829	5.0863	1.7881	5.0881	1.7973
	N <sub>2</sub>	5.0513	1.1965	5.1467	1.2316	4.9903	1.4647	4.9316	1.5057	5.0158	1.5966	5.0055	1.6452
	C <sub>3</sub>	3.8572	0.9908	3.8375	0.9247	3.8135	0.9493	3.8097	0.9157	3.7338	0.7942	3.7138	0.7699
	N <sub>4</sub>	4.9827	1.4487	4.9618	1.5072	4.9794	1.4222	4.9514	1.4827	4.9401	1.4292	4.9507	1.4798
	C <sub>5</sub>	3.9731	1.1161	4.0201	1.1080	3.9957	1.1627	4.0627	1.1752	4.0254	1.2186	4.1045	1.2384
	C <sub>6</sub>	3.9273	1.0269	3.9499	1.0030	3.9013	0.9766	3.9079	0.9409	3.8963	0.9207	3.8609	0.8497
	N <sub>7</sub>	5.0952	1.6528	5.0812	1.6758	5.1082	1.6952	5.0951	1.7091	5.1920	1.3037	5.2667	1.2958
	C <sub>7a</sub>	3.6988	0.9166	3.6813	0.8896	3.7186	0.9243	3.6975	0.8879	3.7305	0.9490	3.7203	0.9238
	H <sub>3</sub>	0.9044		0.8889		0.9055		0.8861		0.8912		0.8735	
	H <sub>5</sub>	0.9197		0.9014		0.9260		0.9080		0.9423		0.9227	
	H <sub>6</sub>	0.9186		0.8987		0.9223		0.9027		0.9343		0.9146	
	NH <sub>1</sub>	0.7961		0.8018		-		-		0.7840		0.7929	
	NH <sub>2</sub>	-		-		0.7863		0.7940		0.7779		0.7858	
	NH <sub>7</sub>	0.8086		0.8136		0.8105		0.8175					

## B. Energies.

L'énergie totale d'une molécule isolée peut être déterminée en ajoutant l'énergie de répulsion des coeurs à "l'énergie électronique" calculée par une méthode semi-empirique. Deux modèles peuvent être envisagés pour l'évaluation de ces répulsions des coeurs :

- soit le modèle des charges ponctuelles donné par l'équation suivante :

$$E_{R1} = \sum \sum Z_A \cdot Z_B / R_{AB}$$

$$A < B$$

- soit le modèle du puits positif dans lequel les répulsions entre les coeurs sont prises égales à l'énergie de répulsion interélectronique :

$$E_{R2} = \sum \sum Z_A \cdot Z_B \gamma_{AB}$$

$$A < B$$

L'influence du solvant sur l'énergie est évaluée en ajoutant à l'énergie totale calculée précédemment un terme de solvation déterminé par la formule de JANO (5).

$$E_{\text{solv}} = - \left(1 - \frac{1}{D}\right) \left[ \frac{1}{2} \sum_A P_{AA}^2 \gamma_{AA} + \sum_{A \neq B} P_{AA} P_{BB} \gamma_{AB} \right]$$

Nous avons pris comme valeur pour la constante diélectrique  $D = \infty$ , ce qui conduit à un effet de solvant maximal.

L'ensemble des résultats concernant la stabilité énergétique des composés étudiés, se trouve rassemblé dans le Tableau 2.

Dans le cas des molécules neutres, quel que soit le modèle théorique l'ordre de stabilité est le suivant :



On peut constater que d'une manière générale, la théorie défavorise les structures possédant deux atomes d'azote de type "pyrrolique" adjacents (structures 1c, 3a et 4b\*) par rapport aux autres formes.

En ce qui concerne les cations l'ordre de stabilité est le suivant :



Les structures 5f et 6f portant les deux protons NH sur une même moitié de la molécule sont très nettement défavorisées et on anticipera déjà que l'expérience montre que ces formes ne sont pas présentes en solution (voir Tableau 10). Rappelons que par des considérations sur les charges (voir précédemment IA) on était arrivé au même ordre de stabilité des cations.

---

\* Dans le cas du s-triazolo [4,3-b]-s-triazole 4 il n'a pas été possible expérimentalement d'obtenir le dérivé méthylé en position 5 (Voir Section II, C de ce chapitre).

Tableau 2

Energies déterminées dans le formalisme CNDO/2 (en eV)

A. Molécules neutres

Composés	ET <sub>1</sub> (a)	ET <sub>2</sub> (b)	Esolv	ET'1 (c)	ET'2 (d)
<u>1a</u>	-2124.03	-2218.90	-0.76	-2124.79	-2219.66
<u>1b</u>	-2123.78	-2218.64	-0.70	-2124.48	-2219.34
<u>1c</u>	-2123.37	-2218.21	-0.85	-2124.22	-2219.06
<u>2a</u>	-2123.86	-2218.76	-0.79	-2124.65	-2219.55
<u>2b</u>	-2123.78	-2218.65	-0.75	-2124.53	-2219.40
<u>3a</u>	-2124.07	-2218.22	-1.09	-2125.16	-2219.31
<u>3b</u>	-2124.80	-2218.94	-0.59	-2125.39	-2219.53
<u>4a</u>	-2227.21	-2312.75	-0.86	-2228.07	-2313.61
<u>4b</u>	-2226.56	-2312.07	-1.40	-2227.96	-2313.47
<u>4c</u>	-2227.29	-2312.80	-1.00	-2228.29	-2313.80

B. Cations.

<u>5d</u>	-2139.62	-2239.92	-3.66	-2143.28	-2243.58
<u>5e</u>	-2139.40	-2239.68	-3.75	-2143.15	-2243.43
<u>5f</u>	-2138.12	-2238.40	-4.17	-2142.29	-2242.57
<u>6d</u>	-2139.57	-2239.88	-3.64	-2143.11	-2243.52
<u>6e</u>	-2139.22	-2239.52	-3.74	-2142.96	-2243.26
<u>6f</u>	-2137.93	-2238.21	-4.18	-2142.11	-2242.39

ET<sub>1</sub> = Energie de répulsion des coeurs, évaluée selon le modèle des charges ponctuelles.

ET<sub>2</sub> = Energie de répulsion des coeurs, évaluée selon le modèle du puits positif.

Esolv = Energie de solvatation évaluée en supposant D = ∞ pour la constante diélectrique.

(a)  $ET_1 = E_{elec} + ER_1$

(c)  $ET'_1 = ET_1 + Esolv.$

(b)  $ET_2 = E_{elec} + ER_2$

(d)  $ET'_2 = ET_2 + Esolv.$

### C. Moments dipolaires.

La comparaison des moments dipolaires théoriques des différentes formes tautomères possibles avec les valeurs de l'expérience doit permettre la détermination de la structure la plus probable de la molécule. Il faut pour cela que l'écart entre les valeurs calculées soit significatif, ce qui n'est pas toujours le cas ; en effet dans le Tableau 3 nous pouvons noter que les structures 1a et 1b possèdent des moments dipolaires voisins : dans ce cas il ne sera pas possible de savoir par cette méthode quelle sera la forme prépondérante.

Les valeurs obtenues par les deux méthodes sont en bonne concordance aussi bien pour le moment dipolaire total que pour sa direction. Pour tous les composés étudiés le calcul attribue au tautomère possédant le plus fort moment dipolaire, la plus grande énergie de solvatation, prouvant ainsi la cohérence des résultats.

Tableau 3.

Moments dipolaires théoriques. Molécules neutres.

Composés	CNDO/2		CNDO/S	
	$\mu_T$ (D)	$\theta^\circ$ (a)	$\mu_T$ (D)	$\theta^\circ$ (a)
<u>1a</u>	4.10	-75	4.24	-77
<u>1b</u>	3.87	74	3.86	74
<u>1c</u>	7.89	153	8.27	153
<u>2a</u>	6.86	-110	7.02	-110
<u>2b</u>	2.72	158	2.74	165
<u>3a</u>	8.88	-128	8.40	-128
<u>3b</u>	2.57	9	2.52	4
<u>4a</u>	6.41	-87	6.52	-85
<u>4b</u>	10.41	39	10.02	40
<u>4c</u>	1.13	87	0.98	81

(a) Angle de la direction du moment dipolaire avec l'axe des x, compté positivement dans le sens trigonométrique direct.

D. Spectres électroniques.

Les spectres d'absorption électronique ont été évalués dans le formalisme CNDO/S avec interaction de configuration (seuls sont prises en compte, les trente premières configurations monoexcitées de plus basse énergie). Dans le Tableau 4 sont regroupés les divers paramètres spectraux calculés (énergie de transition singulet en eV et nm, forces oscillatrices en unités c g s et type des transitions).

Tableau 4

Spectres d'absorption électronique (Méthode CNDO/S)

A. MOLECULES NEUTRES.

Composés		SPECTRES CALCULE			
		E (eV)	(nm)	F (cgs)	Type de la transition
<u>1</u>	<u>1a</u>	4.49	276	0.063	$\pi \rightarrow \pi^*$
		4.62	268	0.058	$\pi \rightarrow \pi^*$
		4.71	263	0	$n \rightarrow \pi^*$
		5.24	236	0	$n \rightarrow \pi^*$
		5.65	219	0.465	$\pi \rightarrow \pi^*$
		5.68	218	0.144	$\pi \rightarrow \pi^*$
	<u>1b</u>	4.33	286	0	$\pi \rightarrow \pi^*$
		4.42	280	0.046	$\pi \rightarrow \pi^*$
		4.83	256	0	$n \rightarrow \pi^*$
		5.05	245	0	$n \rightarrow \pi^*$
		5.16	240	0.200	$\pi \rightarrow \pi^*$
		5.40	229	0.443	$\pi \rightarrow \pi^*$
	<u>1c</u>	3.97	312	0.236	$\pi \rightarrow \pi^*$
		4.51	275	0.004	$\pi \rightarrow \pi^*$
		4.52	274	0	$n \rightarrow \pi^*$
		4.98	249	0	$n \rightarrow \pi^*$
		5.60	221	0.073	$\pi \rightarrow \pi^*$
		5.63	220	0.433	$\pi \rightarrow \pi^*$
<u>2</u>	<u>2a</u>	4.34	286	0.069	$\pi \rightarrow \pi^*$
		4.49	276	0.140	$\pi \rightarrow \pi^*$
		4.98	249	0	$n \rightarrow \pi^*$
		5.35	232	0.035	$\pi \rightarrow \pi^*$
		5.37	231	0	$n \rightarrow \pi^*$
		5.65	220	0.560	$\pi \rightarrow \pi^*$
	<u>2b</u>	4.26	291	0.070	$\pi \rightarrow \pi^*$
		4.40	282	0.036	$\pi \rightarrow \pi^*$
		5.15	241	0	$n \rightarrow \pi^*$
		5.26	236	0	$n \rightarrow \pi^*$
		5.27	235	0.036	$\pi \rightarrow \pi^*$
		5.60	221	0.719	$\pi \rightarrow \pi^*$
<u>3</u>	<u>3a</u>	4.02	308	0.255	$\pi \rightarrow \pi^*$
		4.53	274	0.049	$\pi \rightarrow \pi^*$
		4.89	254	0	$n \rightarrow \pi^*$
		5.29	234	0	$n \rightarrow \pi^*$
		5.66	219	0.117	$\pi \rightarrow \pi^*$
		5.80	214	0.476	$\pi \rightarrow \pi^*$
	<u>3b</u>	4.29	289	0.151	$\pi \rightarrow \pi^*$
		4.44	279	0.038	$\pi \rightarrow \pi^*$
		4.98	249	0	$n \rightarrow \pi^*$
		5.31	234	0.156	$\pi \rightarrow \pi^*$
		5.41	229	0	$n \rightarrow \pi^*$
		5.75	216	0.514	$\pi \rightarrow \pi^*$

4*	<u>4a</u>	4.41 4.49 4.85 5.01 5.26 5.34 5.49	281 276 256 248 235 232 226	0.036 0.060 0 0 0.044 0 0.521	$\pi \rightarrow \pi$ $\pi \rightarrow \pi$ $n \rightarrow \pi$ $n \rightarrow \pi$ $\pi \rightarrow \pi$ $n \rightarrow \pi$ $\pi \rightarrow \pi$
	<u>4b</u>	4.03 4.49 4.54 4.91 5.28 5.62 5.67	307 276 273 252 235 220 219	0.214 0 0.055 0 0 0.013 0.485	$\pi \rightarrow \pi$ $n \rightarrow \pi$ $\pi \rightarrow \pi$ $n \rightarrow \pi$ $n \rightarrow \pi$ $\pi \rightarrow \pi$ $\pi \rightarrow \pi$
	<u>4c</u>	4.52 4.63 4.69 5.25 5.35 5.53 5.80	274 267 264 236 232 224 214	0.031 0.109 0 0 0 0.141 0.540	$\pi \rightarrow \pi$ $\pi \rightarrow \pi$ $n \rightarrow \pi$ $n \rightarrow \pi$ $n \rightarrow \pi$ $\pi \rightarrow \pi$ $\pi \rightarrow \pi$

\* LES INTEGRALES BICENTRIQUES DE REPULSION DANS LE CAS DE LA CNDO/S ONT ETE EVALUES SELON LA FORMULE DE PARISER-PARR POUR LE COMPOSE 4.

#### B. CATIONS

Composés	E (eV)	(nm)	F (cgs)	Type de la transition	
5	<u>5d</u>	4.27 4.64 5.19 5.54 5.91	290 267 239 224 210	0.042 0.005 0 0.654 0.058	$\pi \rightarrow \pi$ $\pi \rightarrow \pi$ $n \rightarrow \pi$ $\pi \rightarrow \pi$ $\pi \rightarrow \pi$
	<u>5e</u>	4.18 4.78 5.05 5.77 5.87	297 259 246 215 211	0.251 0.016 0 0.098 0	$\pi \rightarrow \pi$ $\pi \rightarrow \pi$ $n \rightarrow \pi$ $\pi \rightarrow \pi$ $n \rightarrow \pi$
	<u>5f</u>	3.16 4.05 4.54 4.77 5.28 5.85	392 306 273 260 235 212	0.132 0.013 0 0.368 0.068 0	$\pi \rightarrow \pi$ $\pi \rightarrow \pi$ $n \rightarrow \pi$ $\pi \rightarrow \pi$ $\pi \rightarrow \pi$ $n \rightarrow \pi$
6	<u>6d</u>	4.33 4.57 5.15 5.53 5.88	286 271 240 224 211	0.054 0.009 0 0.489 0.530	$\pi \rightarrow \pi$ $\pi \rightarrow \pi$ $n \rightarrow \pi$ $\pi \rightarrow \pi$ $\pi \rightarrow \pi$
	<u>6e</u>	4.03 4.36 5.04 5.29 5.68	308 284 246 234 218	0.204 0.009 0 0.254 0.418	$\pi \rightarrow \pi$ $\pi \rightarrow \pi$ $n \rightarrow \pi$ $\pi \rightarrow \pi$ $\pi \rightarrow \pi$
	<u>6f</u>	2.72 4.09 4.54 5.14 5.40 5.53	455 303 273 241 229 224	0.058 0.016 0 0.780 0 0.040	$\pi \rightarrow \pi$ $\pi \rightarrow \pi$ $n \rightarrow \pi$ $\pi \rightarrow \pi$ $n \rightarrow \pi$ $\pi \rightarrow \pi$

### E. Energies des niveaux moléculaires.

Les énergies associées aux plus hautes orbitales moléculaires occupées ont été calculées par les deux méthodes. D'après le théorème de KOOPMANS (6), le potentiel d'ionisation moléculaire vertical est égal au signe près, à l'énergie associée à la plus haute orbitale moléculaire occupée.

Le calcul attribue dans tous les cas une symétrie d'ordre  $n$  aux deux plus hautes orbitales moléculaires occupées  $\psi_n$  et  $\psi_{n-1}$  et une symétrie d'ordre  $n$  pour l'orbitale  $\psi_{n-2}$ , excepté pour les tautomères 2a et 3a, pour lesquels les deux méthodes donnent à l'orbitale  $\psi_{n-2}$  une symétrie  $\sigma$ .

On peut remarquer que les énergies obtenues par la méthode CNDO/S sont toujours plus faibles (de 1 à 2 eV) que celles obtenues par la méthode CNDO/2. Des études (7,8) sur des hétérocycles azotés et soufrés ont montré que les résultats théoriques obtenus par la méthode CNDO/S dans ce domaine sont en très bon accord avec les mesures de potentiel moléculaire obtenues par spectroscopie photoélectronique.

Nous avons donc rassemblé dans le Tableau 5 les valeurs correspondant aux molécules étudiées : on constatera à ce propos, que dans le cas des structures de type 2, les formes tautomères ont des énergies de PH O M trop proches pour que cette méthode puisse servir de critère de sélection.

**Tableau 5****Energies des niveaux moléculaires**

Composés		Méthode	Energies ( en eV)		
			- n	- n-1	- n-2
<u>1</u>	<u>1a</u>	CNDO/2	10.64 ( )	11.28 ( )	12.97 ( )
		CNDO/S	9.64 ( )	9.80 ( )	11.41 ( )
	<u>1b</u>	CNDO/2	10.31 ( )	11.32 ( )	12.92 ( )
CNDO/S		9.16 ( )	9.96 ( )	11.56 ( )	
<u>1c</u>	CNDO/2	10.01 ( )	11.93 ( )	13.03 ( )	
	CNDO/S	8.95 ( )	10.36 ( )	11.45 ( )	
<u>2</u>	<u>2a</u>	CNDO/2	10.22 ( )	11.29 ( )	13.40 ( )
		CNDO/S	9.22 ( )	10.02 ( )	11.94 ( )
<u>2b</u>	CNDO/2	10.21 ( )	11.60 ( )	13.21 ( )	
	CNDO/S	9.19 ( )	10.18 ( )	11.75 ( )	
<u>3</u>	<u>3a</u>	CNDO/2	9.85 ( )	11.81 ( )	13.64 ( )
		CNDO/S	8.98 ( )	10.62 ( )	11.85 ( )
<u>3b</u>	CNDO/2	10.39 ( )	11.66 ( )	13.57 ( )	
	CNDO/S	9.34 ( )	10.22 ( )	12.19 ( )	
<u>4</u>	<u>4a</u>	CNDO/2	10.49 ( )	11.47 ( )	13.31 ( )
		CNDO/S	8.82 ( )	9.61 ( )	11.56 ( )
	<u>4b</u>	CNDO/2	10.25 ( )	11.93 ( )	13.66 ( )
CNDO/S		8.56 ( )	10.20 ( )	11.57 ( )	
<u>4b</u>	CNDO/2	10.83 ( )	11.66 ( )	13.08 ( )	
	CNDO/S	9.17 ( )	9.59 ( )	11.10 ( )	

F. Indices de liaison .

A partir des indices de liaison  $\pi$ , qui figurent dans le Tableau 6, il est possible de calculer les distances interatomiques par des équations de la forme :

$$R_{rs} \text{ [Å]} = C + D p_{rs}$$

où C varie de 1.44 à 1.52 et D de 0.17 à 0.19 selon les auteurs, la méthode de calcul de  $p_{rs}$  utilisée et les liaisons considérées (9, 10, 11). Voici, par exemple, les équations proposées par ROCHE et coll. (12).

$$R_{CC} \text{ [Å]} = 1.52 - 0.19 p_{CC}$$

$$R_{CN} \text{ [Å]} = 1.47 - 0.19 p_{CN}$$

$$R_{NN} \text{ [Å]} = 1.47 - 0.19 p_{NN}$$

Tableau 6

Indices de liaison  $\pi$ .

A. Molécules neutres

		Tautomère <u>a</u>		Tautomère <u>b</u>		Tautomère <u>c</u>	
		CNDO/2	CNDO/S	CNDO/2	CNDO/S	CNDO/2	CNDO/S
<u>1</u>	P12	0.6005	0.5862	0.4682	0.4552	0.7685	0.7984
	P23	0.7481	0.7503	0.8378	0.8354	0.5125	0.4848
	P34	0.3568	0.3395	0.3091	0.3058	0.2131	0.1884
	P45	0.3842	0.3814	0.4291	0.4229	0.4229	0.4009
	P56	0.8639	0.8670	0.8017	0.7975	0.7965	0.7895
	P67	0.3834	0.3679	0.5261	0.5369	0.5358	0.5510
	P77a	0.4400	0.4266	0.6624	0.6645	0.6520	0.6576
	P7a1	0.6007	0.6109	0.3873	0.3703	0.4332	0.4205
	P7a4	0.5801	0.5616	0.5563	0.5414	0.5445	0.5250
<u>2</u>	P12	0.4800	0.4902	0.3222	0.3122		
	P23	0.8062	0.8051	0.8469	0.8426		
	P34	0.4634	0.4527	0.4358	0.4286		
	P45	0.3526	0.3353	0.3921	0.3728		
	P56	0.8753	0.8798	0.8155	0.8105		
	P67	0.3752	0.3709	0.5099	0.5226		
	P77a	0.4034	0.3808	0.6599	0.6609		
	P7a1	0.6837	0.7066	0.4374	0.4328		
	P7a4	0.5274	0.4953	0.5157	0.4959		
<u>3</u>	P12	0.5084	0.5249	0.3330	0.3141		
	P23	0.7824	0.7817	0.8405	0.8364		
	P34	0.4959	0.4758	0.4480	0.4432		
	P45	0.2273	0.1854	0.3719	0.3514		
	P56	0.4377	0.3972	0.7007	0.7190		
	P67	0.8215	0.8496	0.6420	0.6213		
	P77a	0.4574	0.4180	0.6354	0.6507		
	P7a1	0.6555	0.6922	0.4338	0.4272		
	P7a4	0.5247	0.4931	0.5524	0.5026		
<u>4</u>	P12	0.4893	0.4984	0.4929	0.5104	0.3256	0.2971
	P23	0.7958	0.7993	0.7914	0.7978	0.8315	0.8495
	P34	0.4852	0.4644	0.4877	0.4469	0.4674	0.4308
	P45	0.3030	0.2812	0.2171	0.1654	0.3448	0.3212
	P56	0.8407	0.8489	0.5153	0.4556	0.7537	0.7558
	P67	0.4664	0.4379	0.7893	0.8108	0.5923	0.5775
	P77a	0.3796	0.3556	0.4255	0.4254	0.5973	0.6382
	P7a1	0.6872	0.7175	0.6714	0.6994	0.4677	0.4405
	P7a4	0.5404	0.4950	0.5353	0.4776	0.5531	0.5093

**Tableau 6 (suite)**

**Indices de liaison  $\pi$ . (Cont)**

**B. Cations**

		Tautomère <u>d</u>		Tautomère <u>e</u>		Tautomère <u>f</u>	
		CNDO/2	CNDO/S	CNDO/2	CNDO/S	CNDO/2	CNDO/S
<u>5</u>	P12	0.4842	0.4652	0.7308	0.7289	0.6445	0.6456
	P23	0.8323	0.8334	0.5775	0.5574	0.6720	0.6406
	P34	0.3328	0.3300	0.2498	0.2219	0.2148	0.2010
	P45	0.3993	0.4048	0.3820	0.3684	0.4406	0.4376
	P56	0.8608	0.8594	0.8650	0.8690	0.8044	0.7881
	P67	0.4139	0.4103	0.4098	0.4045	0.5303	0.5542
	P77a	0.5226	0.5118	0.5206	0.5189	0.7073	0.7114
	P7a1	0.4734	0.4543	0.5149	0.5116	0.3518	0.3379
	P7a4	0.6252	0.6194	0.5971	0.5771	0.5088	0.4695
<u>6</u>	P12	0.3547	0.3466	0.3395	0.3953	0.2084	0.1976
	P23	0.8515	0.8524	0.7085	0.6894	0.6850	0.6501
	P34	0.4419	0.4294	0.5770	0.5693	0.5949	0.5958
	P45	0.3657	0.3579	0.3345	0.3245	0.3763	0.3774
	P56	0.8751	0.8779	0.8774	0.8758	0.8276	0.8076
	P67	0.3955	0.3913	0.3954	0.3991	0.4845	0.5026
	P77a	0.5130	0.5029	0.4483	0.4399	0.7257	0.7333
	P7a1	0.5419	0.5419	0.6937	0.7023	0.4127	0.3999
	P7a4	0.5751	0.5600	0.4943	0.4753	0.4191	0.3800

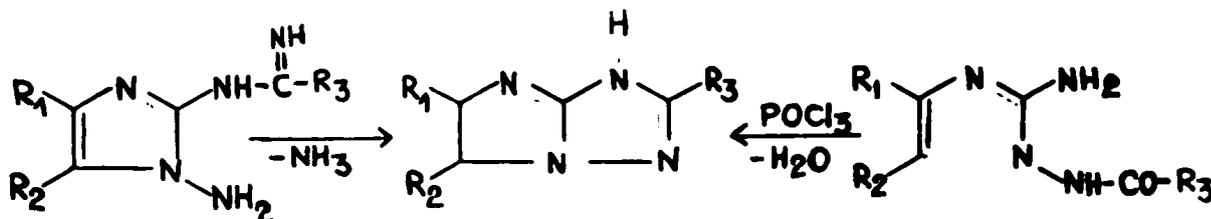
Pour une discussion sur l'application à ces systèmes (1, 2, 3 et 4) du critère d'aromaticité lié à la non-alternance du caractère simple et double liaison voir Appendice I de ce chapitre.

## II. SYNTHÈSE, STRUCTURE ET PROPRIÉTÉS SPECTROSCOPIQUES DES COMPOSÉS ETUDIÉS.

### A. Imidazo [1,2-b]-s-triazole 1 et imidazo [2,1-c]-s-triazole 2.

Dans le vaste domaine des azapentalènes aromatiques (13) les imidazotriazoles 1 et 2 ont reçu relativement peu d'attention, nous reportons ici la première synthèse de ces noyaux non substitués.

Des dérivés C-substitués de l'imidazo [1,2-b]-s-triazole ont été obtenus par HETZHEIM et coll. (14,15) à partir de diamino-1,2 imidazoles, méthode de synthèse univoque de ce noyau.

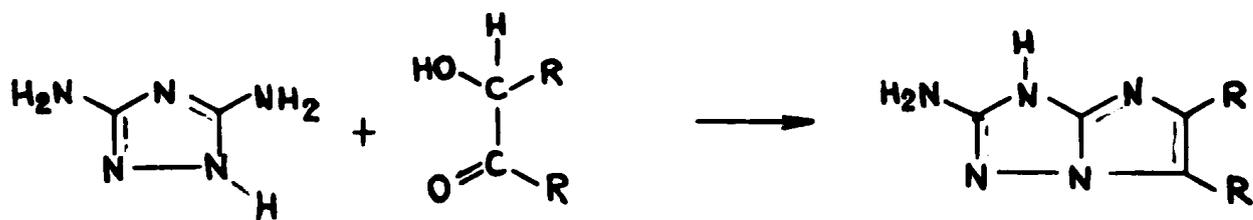


R<sub>1</sub> = Aryl

R<sub>2</sub> = H, Alkyl

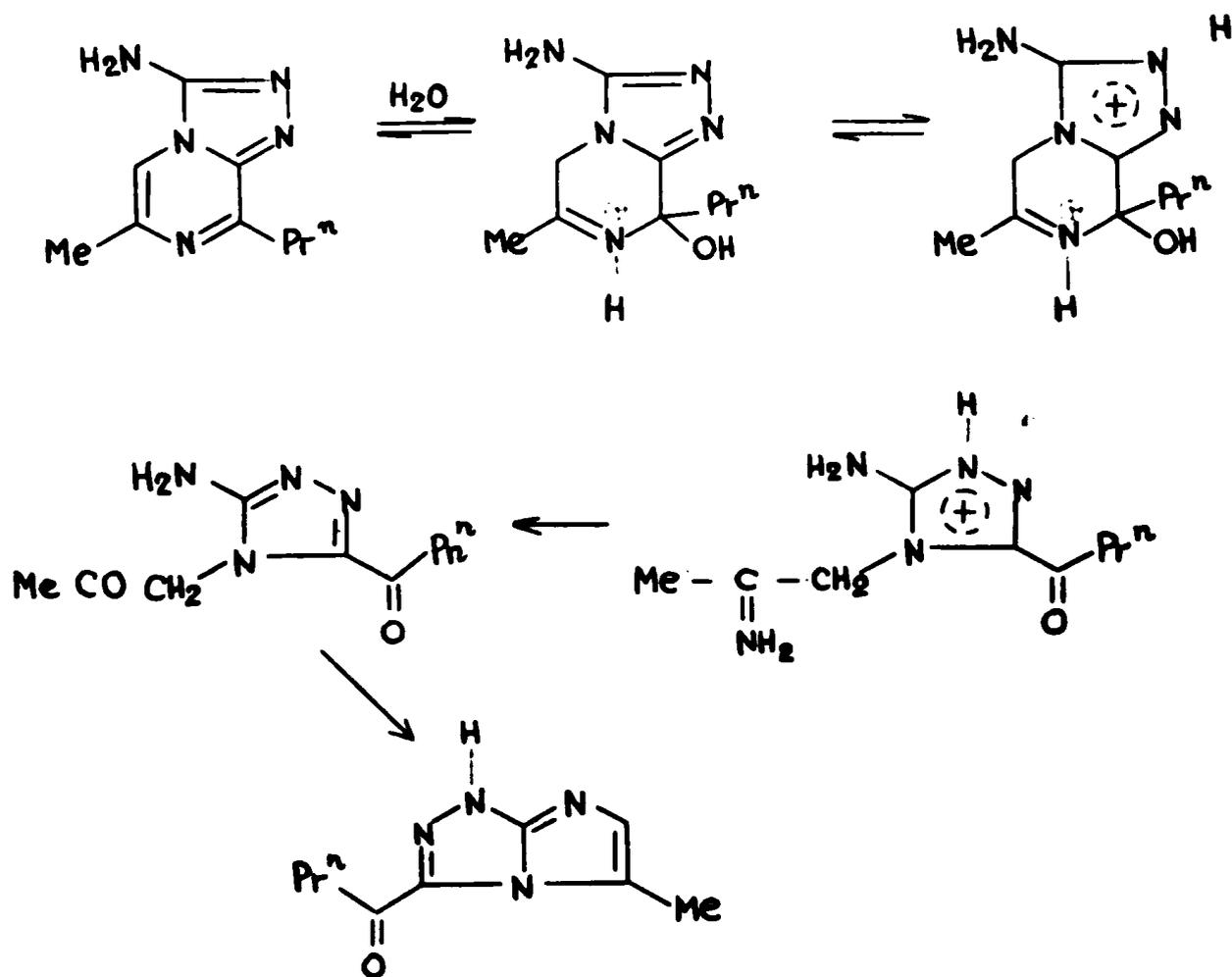
R<sub>3</sub> = H, Aryl

Par contre l'action des acyloines sur le diamino-3,5 triazol-1,2,4 (16) peut conduire à deux types de systèmes hétérocycliques 1 et 2 ; les auteurs (16) décrivent leur produit comme un amino-2 imidazo [1,2-b]-s-triazole, mais aucune preuve n'est apportée en faveur de cette structure.



R = Alkyl, Phényl.

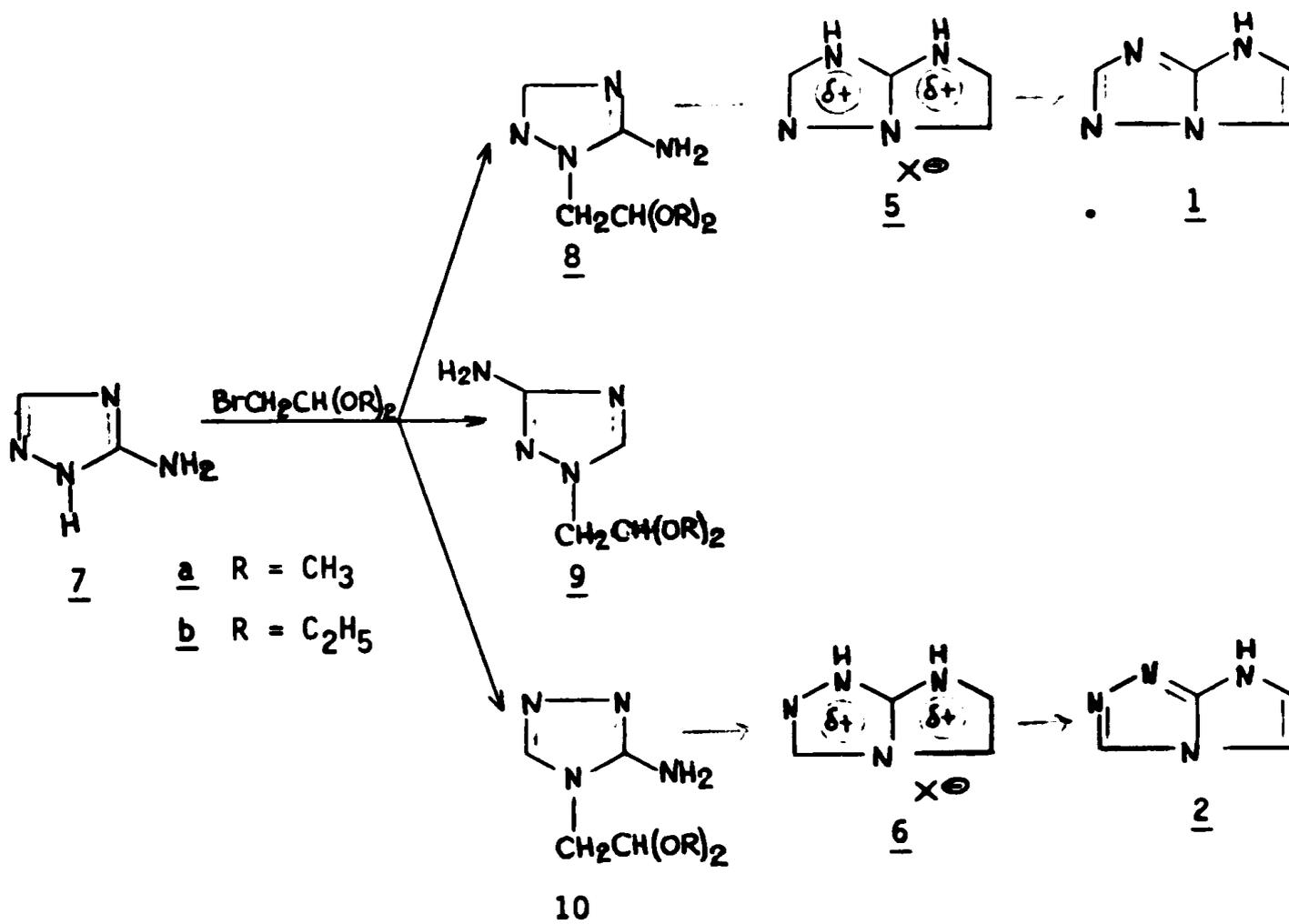
Dans le cas de l'imidazo [2,1-c]-s-triazole un dérivé acylé en position 3 a été obtenu pour la première fois par STACEY et TAYLOR (17, 18) par transposition d'une s-triazolo [4,3-a] pyrazine.



Il n'a été repréparé que récemment (19) [quand la partie synthétique de la présente thèse était déjà finie (20)] par action du bromure de phénacyle sur le diméthyl-1,3 amino-5 triazole-1,2,4.

Signalons enfin que les produits décrits par GEHLEN et DROHLA (21) comme ayant les structures 1 ou 2, ont en fait la structure 3 (voir Chapitre II, Section II.B de la présente thèse).

Le mode de synthèse utilisé pour obtenir ces deux systèmes aromatiques est représenté sur la figure 3.



**Figure 3** : Schéma d'obtention des imidazo-s-triazoles.

1. Réaction de l'amino-s-triazole avec les acétals du bromoacétaldéhyde.

L'action du diméthyl ou du diéthylacétal du bromoacétaldéhyde sur l'amino-s-triazole 7 conduit à un mélange de trois produits 8, 9 et 10, dont les proportions (Tableau 7) dépendent du mode opératoire utilisé. La position du groupe  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR})_2$  a été déterminée par comparaison avec les dérivés N-méthylés correspondants dont nous avons établi la structure dans un précédent travail (22). Ainsi les spectres d'absorption UV (Tableau 8) et de RMN (Tableau 9), principalement la comparaison des déplacements chimiques du proton du noyau triazolique dans le diméthylsulfoxyde deutéré ( $\text{DMSO-d}_6$ ) et l'acide trifluoroacétique (TFA) et du groupement amino dans le  $\text{DMSO-d}_6$  permettent d'établir avec certitude les structures des produits 8a, 9a, 10a et 10b.

Tableau 7

Rendement global et proportion relative de N-dialkoxy-2' éthyl amino-s-triazoles.

Série	Rapport molaire (a)	Temps de réaction	Rdt (b) global	Proportion relative		
				<u>8</u>	<u>9</u>	<u>10</u>
<u>a</u>	1 / 1 / 1	48 h	50 %	75	25	-
	1 / 2 / 1	48 h	75 %	35	60	5
	1 / 1 / -	1 semaine	15 %	-	-	100
<u>b</u>	1 / 1 / -	1 semaine	20 %	10	20	70
	2 / 1 / -	1 semaine	25 %	-	-	100

(a) - Amino-s-triazole /dialkylacétal du bromoacétaldéhyde/éthylate de sodium.

(b) - Calculé par rapport à l'amino-s-triazole.

Tableau 8

## Spectres UV des aminotriazoles dans EtOH 95

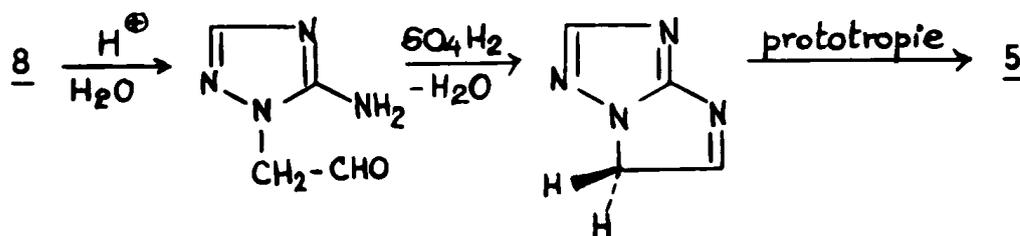
Composé	<u>8a</u>	<u>9a</u>	<u>10a</u>	<u>10b</u>
$\lambda_{\max}$ (nm)	218	228	210	210
log $\epsilon$	3.32	3.50	3.57	3.54

Tableau 9Spectres RMN des aminotriazoles ( $\delta$ , ppm)

Composé	Solvant	Triazole		N-substitution		
		H	NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH	OCH <sub>3</sub>
<u>8a</u>	CDCl <sub>3</sub>	7.43	-	4.03	4.57	3.44
	DMSO-d <sub>6</sub>	7.50	6.15	3.97	4.67	3.36
	TFA	8.04	-	4.48	4.96	3.64
<u>9a</u>	CDCl <sub>3</sub>	7.70	-	4.03	4.62	3.38
	DMSO-d <sub>6</sub>	7.90	5.24	4.00	4.63	3.27
	TFA	8.97	-	4.36	4.94	3.66
<u>10a</u>	CDCl <sub>3</sub>	7.80	-	3.91	4.51	3.41
	DMSO-d <sub>6</sub>	7.85	5.75	3.88	4.57	3.31
	TFA	8.28	-	-	-	-
<u>10b</u>	CDCl <sub>3</sub>	7.75	-	3.87	4.60	-
	DMSO-d <sub>6</sub>	7.83	5.66	3.86	4.68	-
	TFA	8.28	-	4.34	5.05	-

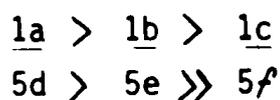
2. Cyclisation des produits 8a et 10b par l'acide sulfurique.

L'acide sulfurique permet l'hydrolyse de la fonction acétal et la déshydratation de l'aldéhyde intermédiaire. Dans le cas de l'imidazo [1,2-b]-s-triazole nous avons obtenu le sulfate et libéré à partir de celui-ci la base libre 1. Pour l'autre isomère nous n'avons isolé que le sulfate (cation 6)



3. Propriétés spectroscopiques. Etude UV et RMN du proton.

Des données UV sur les produits 1 et 5 figurent dans le Tableau 10. Selon les calculs théoriques (Section I, B) l'ordre de stabilité décroissante était :



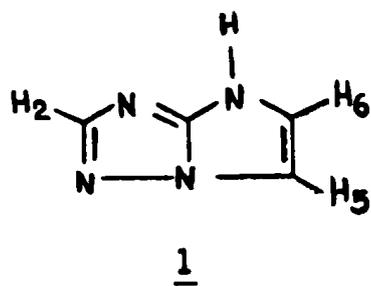
Si l'on compare les spectres UV expérimentaux (Tableau 10) de ces composés avec les théoriques (Section I,C ; Tableau 4) on observe un très bon accord entre les valeurs mesurées et les absorptions théoriques des formes tautomères les plus probables 1a et 5d.

Tableau 10Spectres UV de l'imidazo 1,2-b -s-triazole (base libre 1 et cation 5)

Composé	Solvant	$\lambda_{\text{max}}$ en nm	(log $\epsilon$ )
<u>1</u> (a)	H <sub>2</sub> O	222	(3.59)
		204 (ép)	(3.52)
	MeOH	228	(3.45)
	EtOH95	227	(3.46)
<u>5</u>	HCl 1N	216	(3.65)
		219	(3.53)

(a) Ce composé est totalement insoluble dans l'isooctane et le cyclohexane.

L'analyse du spectre de proton de l'imidazo [1,2-b]-s-triazole 1 en solution dans le DMSO-d<sub>6</sub> conduit, pour les déplacements chimiques et les constantes de couplage aux valeurs suivantes :



$$\delta_2 = 7.86 \text{ (doublet)}, \delta_5 = 7.63 \text{ (doublet)}, \delta_6 = 7.30 \text{ (quadruplet)}$$

$$J_{56} = 2.4 \text{ Hz}, J_{26} = 1.25 \text{ Hz.}$$

Le couplage  $J_{26}$  caractéristique d'un chemin en zig-zag à travers six liaisons (23) permet l'attribution des déplacements chimiques des protons 5 et 6. Dans l'acide trifluoroacétique (cation 5) on observe un spectre très similaire.

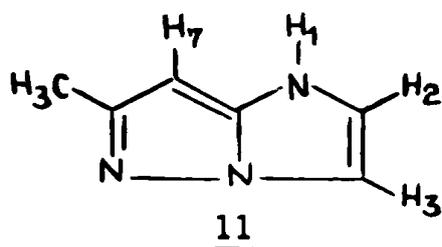
$$\delta_2 = 8.59 \text{ (doublet)}, \delta_5 = 7.80 \text{ (doublet)}, \delta_6 = 7.47 \text{ (quadruplet)}$$

$$J_{56} = 2.4 \text{ Hz}, J_{26} = 1.2 \text{ Hz.}$$

$T \sim 30^\circ\text{C}$



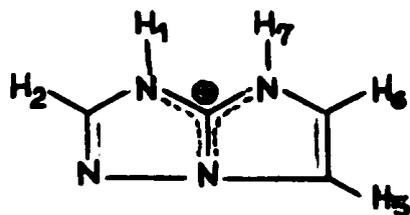
Dans aucun cas on a pu mettre en évidence les couplages avec le proton pyrrolique, comme ELGUERO et coll. (24) avaient observé pour le méthyl-imidazo [1,2-b] pyrazole 11, ce qui avait permis la détermination de la structure de la forme tautomère présente en solution.



	DMSO-d <sub>6</sub>	TFA
$J_{12}$	2.5	2.5
$J_{13}$	1.6	1.5

Cela veut dire que le noyau de l'imidazo [1,2-b]-s-triazole 1 est moins basique et pourtant les échanges protoniques sont plus rapides que dans le cas du composé 11.

Afin de ralentir les échanges, nous avons étudié le spectre du produit 1 dans l'acide sulfurique à 98 %. A 50°C (à cette température la solution est plus fluide et la résolution meilleure) on observe alors très nettement le couplage des protons  $H_5$  et  $H_6$  avec le proton pyrrolique, ce qui exclut obligatoirement la structure 5f' pour le cation. On obtient les résultats suivants

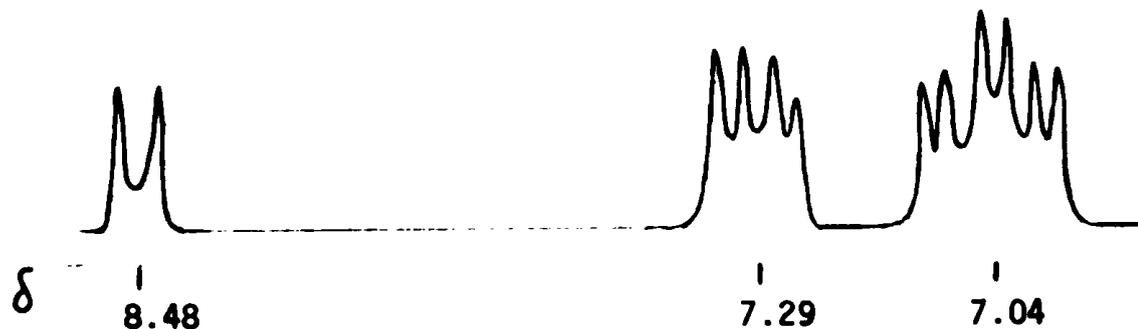
5<sup>+</sup>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

$$\delta_2 = 8.48, \delta_5 = 7.29, \delta_6 = 7.04$$

$$J_{56} = 2.5 \text{ Hz}, J_{26} = 1.2 \text{ Hz}$$

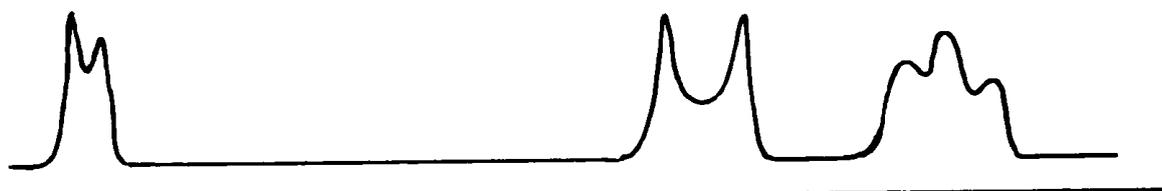
$$J_{57} = 1.25 \text{ Hz}, J_{67} = 2.6 \text{ Hz}$$

T ~ 50°C

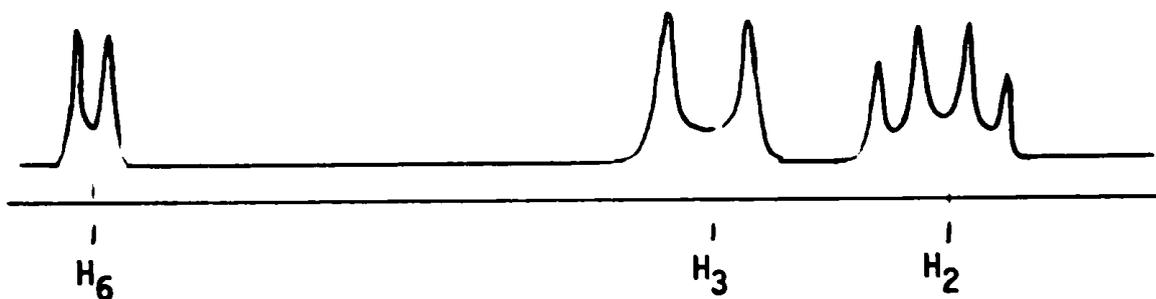


Par élévation de la température on observe d'abord la disparition de  $J_{57}$  (à 70°C), puis celle de  $J_{67}$  (à 85°C)

T ~ 70°C



T ~ 85°C



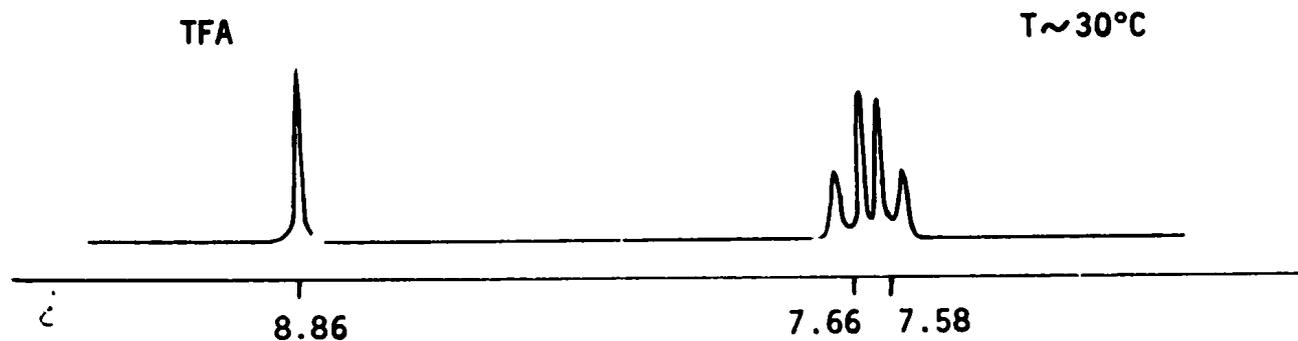
Dans le cas de l'imidazo [2,1-c]-s-triazole nous n'avons pu étudier que le spectre du cation 6.

\* Si nous avons choisi le tautomère 5d c'est à cause de l'analogie entre les spectres UV calculé et expérimental (Tableau 10).

Dans l'acide trifluoroacétique on observe :

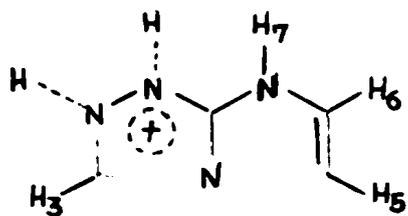
$$\delta_3 = 8.86 \text{ (singlet), } \delta_5 = 7.66 \text{ (doublet), } \delta_6 = 7.58 \text{ (doublet)}$$

$$J_{56} = 2.6 \text{ Hz}$$



L'absence de couplage  $J_{35}$  corrobore ce que nous avons dit sur la stéréospécificité de ces couplages long-distance "cross-ring".

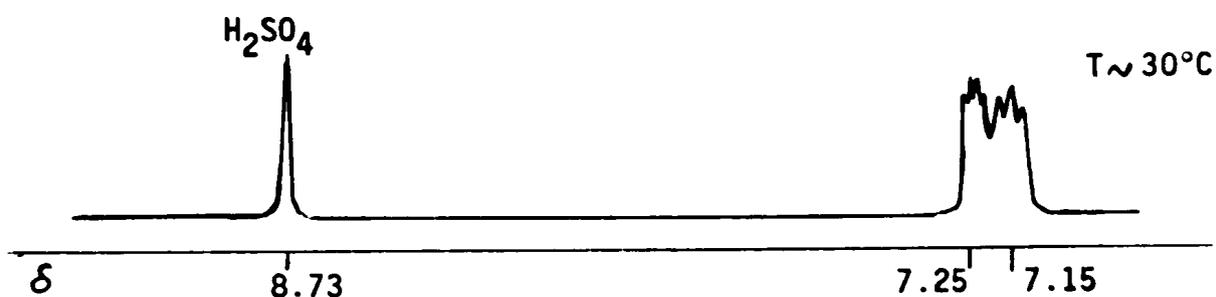
Dans l'acide sulfurique 98 % à 30°C, les couplages avec  $H_7$  apparaissent, ce qui permet d'exclure le tautomère 6f.



$$\delta_3 = 8.73, \delta_5 = 7.25, \delta_6 = 7.15$$

$$J_{56} = 2.5 \text{ Hz}$$

$$J_{57} = 1.0 \text{ Hz, } J_{67} = 2.5 \text{ Hz}$$

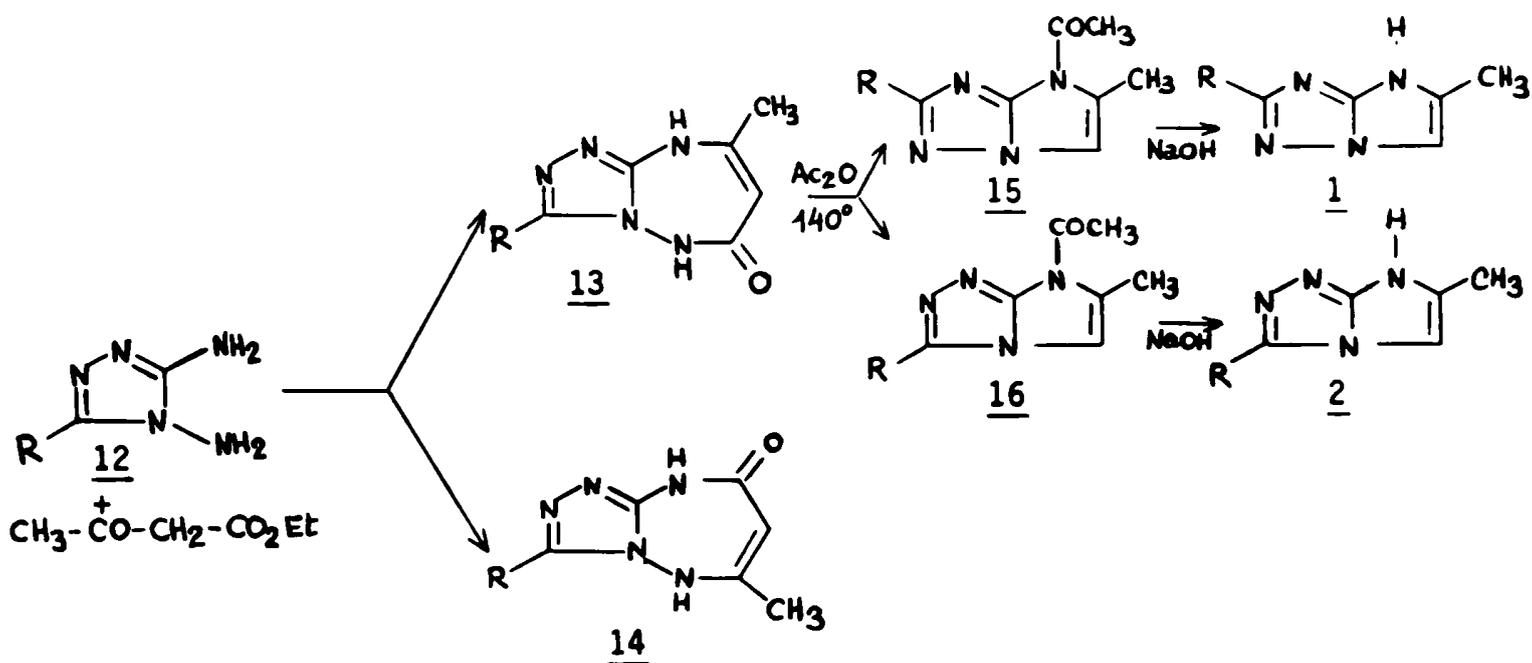


Remarquons, qu'indépendamment de la synthèse univoque utilisée, la RMN établie sans ambiguïté la structure des produits 1 (5) et 3 (6).

### B. Pyrazolo [3,2,c]-s-triazole.

Nous avons repris une synthèse d'imidazo [1,2-b] ou [2,1-c]-s-triazoles 1 et 2 décrite par GEHLEN et DROHLA (21), que l'on peut schématiser ain-

si : La réaction des diamino-1,2 triazoles-1,3,4 12 avec l'acétylacétate d'éthyle peut conduire selon ces auteurs à deux produits 13 et 14 : ils préfèrent la structure 13, s-triazolo [4,3-b] [1,2,4] triazépinones-6, en se basant sur la réactivité des monoamino s-triazoles avec l'acétylacétate d'éthyle. Le traitement par l'anhydride acétique à chaud transforme 13 en un dérivé acétylé, dont les auteurs n'ont pu déterminer s'il s'agit de 15 ou de 16. L'hydrolyse par action de la soude aqueuse conduit à deux types de noyaux 1 ou 2.



Nous allons montrer que le produit final a la structure pyrazolo [3,2-c] -s-triazole 3 (composés 18) et que la séquence de réactions doit s'écrire de la façon suivante :

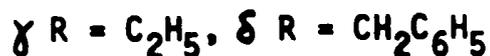
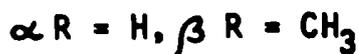
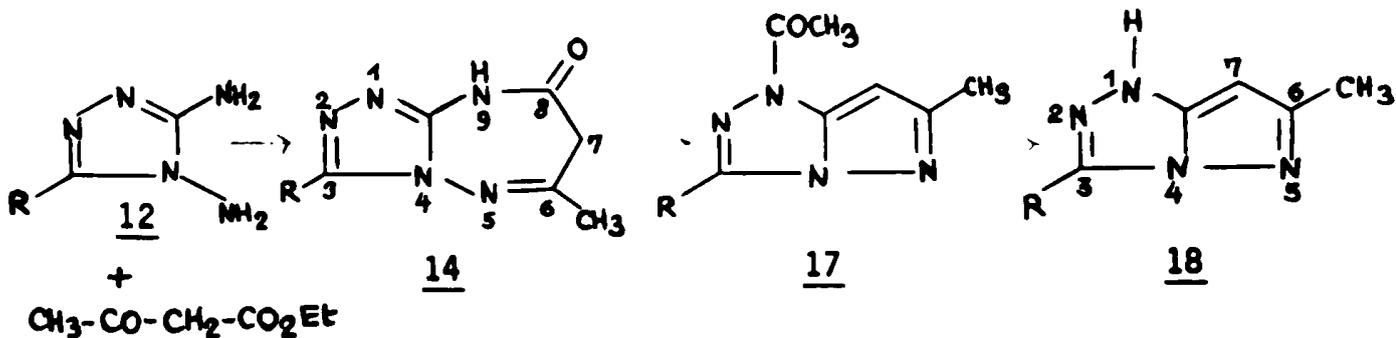


Tableau 11

## Spectres RMN et UV des R-3 méthyl-6 pyrazolo [3,2-c]-s-triazoles

Composé	Solvant	CH <sub>3</sub> en 6 (a)	R en 3	H <sub>7</sub>	NH (b)	Solvant	λ <sub>max</sub> (nm)	log ε
<u>18</u> R = H	CDCl <sub>3</sub>	2.40	8.14	5.55	-	Isooctane	203, 254	(c)
	CD <sub>3</sub> OD	2.33	8.42	5.60	-	Chloroforme	256	3.74
	DMSO-d <sub>6</sub>	2.26	8.71	5.55	12.0	Ethanol 95	205, 253	4.01, 3.79
	TFA	2.65	8.97	6.42	-	Eau	198, 253	4.05, 3.74
	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 98 %	2.18	9.16	6.08	-			
<u>18</u> R = CH <sub>3</sub>	CDCl <sub>3</sub>	2.40	2.60	5.50	10.1	Isooctane	203, 253	(c)
	CD <sub>3</sub> OD	2.33	2.51	5.53	-	Chloroforme	2.55	3.79
	DMSO-d <sub>6</sub>	2.26	2.46	5.51	12.2	Ethanol 95	204, 254	2.85, 3.80
	TFA	2.61	2.81	6.27	-	Eau	195, 254	4.09, 3.84
	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 98 %	2.26	2.66	6.10	-			
(25) <u>18</u> R = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CDCl <sub>3</sub>	2.40	1.43, 3.01	5.46	11.2	Isooctane	208, 253	4.04, 3.74
	DMSO-d <sub>6</sub>	2.25	1.33, 2.87	5.52	12.3	Eau	198, 253	3.92, 3.7

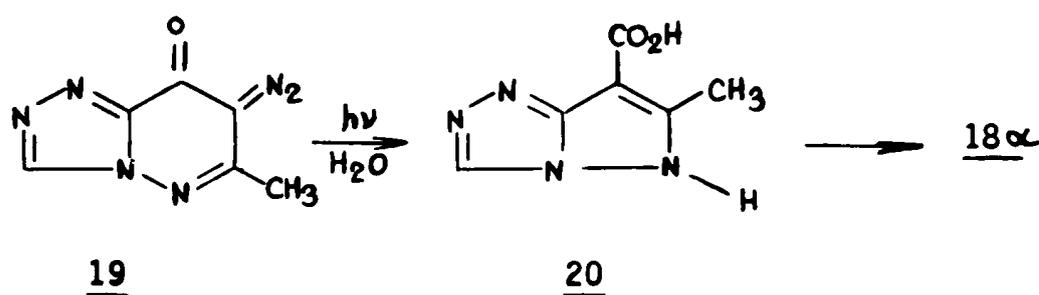
(a) - Ce méthyle est couplé (J ≈ 0.6 Hz) avec le proton H<sub>7</sub>.

(b) - Signal très large.

(c) - Solution saturée.

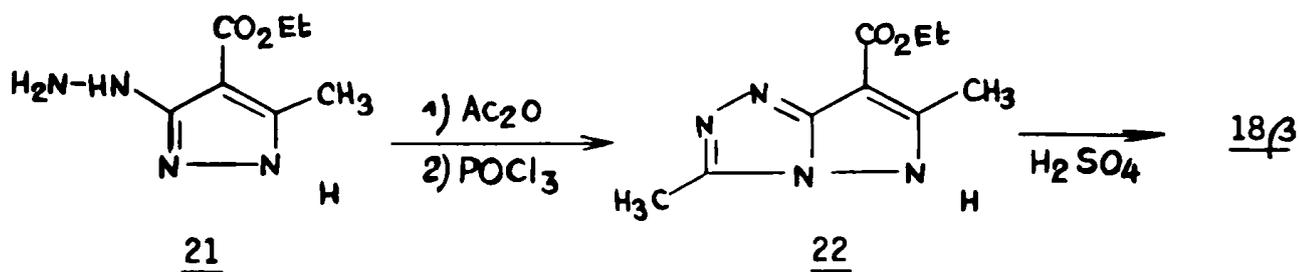
En effet les résultats de l'étude RMN (Tableau 11) ont montré la présence d'un proton pyrazolique - 4 (c'est-à-dire fixé sur un carbone ne possédant pas d'azote en  $\alpha$ ) vers 5.5 ppm.

Ceci nous conduit à penser que les produits avaient une structure pyrazolique 18, plutôt qu'imidazolique. Un examen de la bibliographie montra que les produits 18 $\alpha$  et 18 $\beta$  avaient été préparés par d'autres voies. Ainsi BECKER et BÖTTCHER (26) par photolyse de la diazocétone 19 ont obtenu l'acide 20 dont la décarboxylation conduit à 18 $\alpha$ .

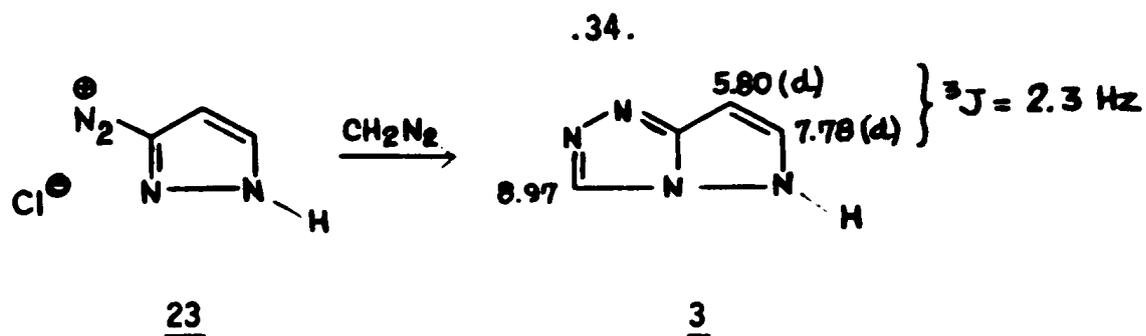


Le produit a le même point de fusion que le nôtre et son spectre RMN dans le méthanol-d<sub>4</sub> (CD<sub>3</sub>OD) coïncide (27).

Quant au produit 18 $\beta$ , il avait été décrit dans un brevet Kodak (28).



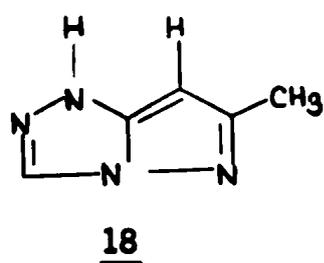
Les produits 18 $\beta$  préparés à partir de 17 et 22 sont identiques (29). Signalons enfin que le pyrazole [3,2-c]-s-triazole non substitué 3 a été préparé par REIMLINGER et MERENYI (30) par réaction entre le diazométhane et le sel de diazonium du pyrazole 23 (avec un rendement de  $\sim 1\%$ !). Les valeurs des déplacements chimiques (dans le DMSO-d<sub>6</sub>) qu'ils donnent (30) sont cohérentes avec celles qui figurent dans le Tableau 11. (Voir aussi Appendice II).



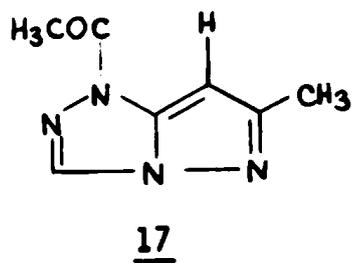
Ayant ainsi établi sans ambiguïté la structure des produits 18, reste à déterminer celle de leurs précurseurs 14' et 17.

La position du groupe acétyle pour les produits 17 est contrôlée thermodynamiquement dans le cas des azolides (31) : nous pensons qu'il est situé sur  $\text{N}_1$ , vu que l'effet produit par l'introduction du groupe acétyle est plus important sur  $\text{H}_7$  que sur  $\text{H}_3$  (comparer les déplacements chimiques dans le deutériochloroforme des produits 17 $\alpha$  et 18 $\alpha$ , Tableaux 11 et 12).

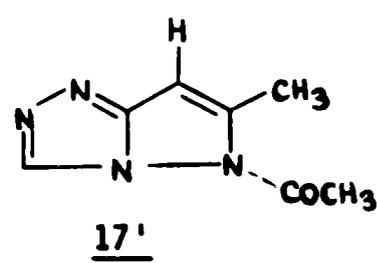
Si le dérivé acétylé avait eu la structure acétyl-5, 17', la constante de couplage entre  $\text{H}_7$  et le méthyle en position 6 aurait été plus importante que dans le produit NH 18, car la N-acylation localise le système  $\pi$  de l'hétérocycle (diminue son aromaticité).



$${}^4J = 0.6 \text{ Hz}$$



$${}^4J = 0.5 \text{ Hz}$$



$$\text{Prévision } {}^4J \sim 0.8 \text{ Hz}$$

Tableau 12

Spectres RMN et IR des acétyl-1 R-3 méthyl-6 pyrazolo [3,2-c]-s-triazoles

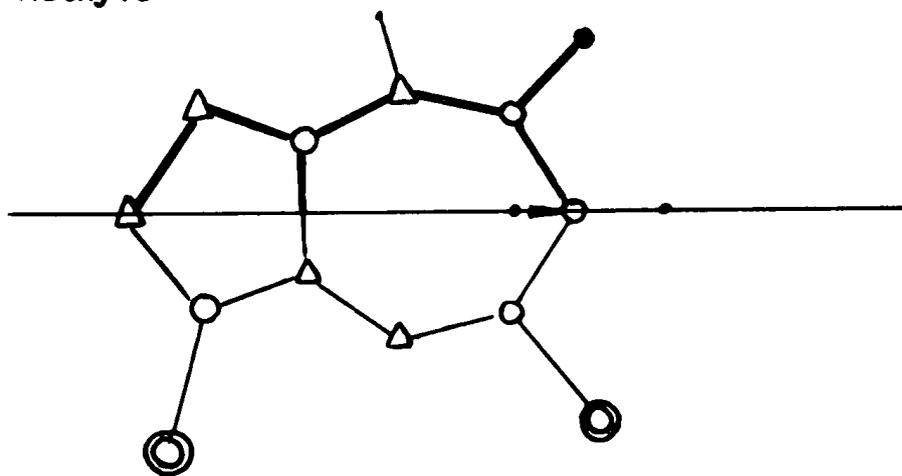
Composé	Solvant	CH <sub>3</sub> en 6	N-COCH <sub>3</sub>	R en 3	H <sub>7</sub>	Conditions	$\nu_{C=O}$
<u>17</u> R = H	CDCl <sub>3</sub>	2.38	2.60	8.15	6.10	KBr	1713
	DMSO-d <sub>6</sub>	2.32	2.57	9.09	6.08	Chloroforme	1723
<u>17</u> R=CH <sub>3</sub>	CDCl <sub>3</sub>	2.38	2.55	2.57	6.06	KBr	1711
	DMSO-d <sub>6</sub>	2.33	2.55	2.57 (a)	6.06	Chloroforme	1716

(a) - Doublet, J = 0.5 Hz.

En ce qui concerne la structure de la triazolotriazépinone 14', pour pouvoir obtenir le noyau pyrazolo [3,2-c]-s-triazole il est nécessaire d'avoir l'enchaînement N<sub>4</sub>-N<sub>5</sub> = C<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>. Pour avoir une certitude nous avons proposé à des cristallographes (32) d'étudier le composé 14'<sub>β</sub> par rayons X. Ils ont obtenu les résultats indiqués dans la Figure 4 en accord avec la structure proposée (33).

- △ Azote
- Oxygène
- ⊙ Méthyle

- Carbone
- Hydrogène



## Distances

r <sub>12</sub>	1.397
r <sub>23</sub>	1.307
r <sub>34</sub>	1.374
r <sub>45</sub>	1.405
r <sub>56</sub>	1.292
r <sub>67</sub>	1.485
r <sub>78</sub>	1.514
r <sub>89</sub>	1.360
r <sub>910</sub>	1.377
r <sub>104</sub>	1.363
r <sub>311</sub>	1.492
r <sub>612</sub>	1.482
r <sub>813</sub>	1.215

Figure 4 : Structure de rayons X de la diméthyl-3,6 dihydro-7,8 s-triazolo [4,3-b] [1,2,4] triazépinone-8.

L'étude RMN des triazépinones indique que dans tous les solvants utilisés le seul tautomère présent est le dihydro-7,8 14' (34) (Tableau 13) (on n'observe aucun signal attribuable au tautomère 14).

Tableau 13

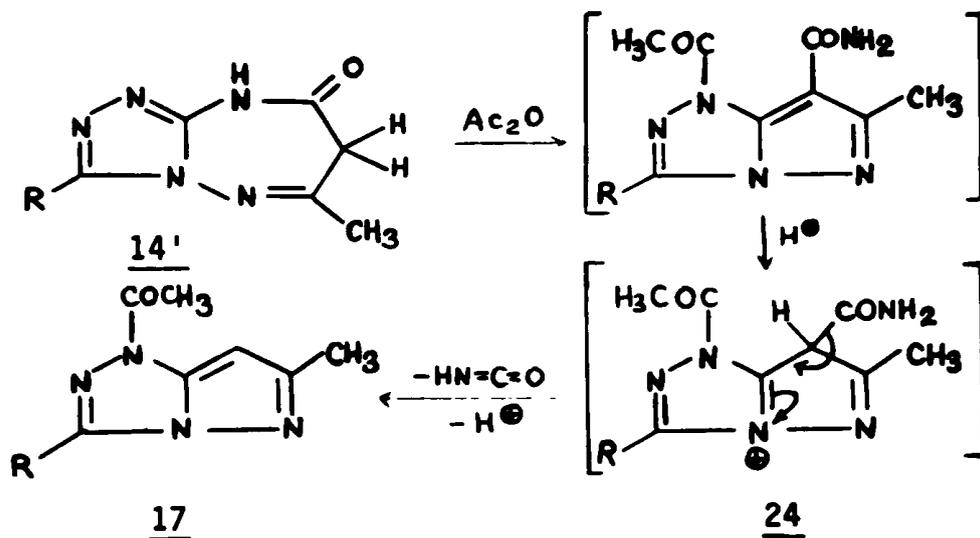
Spectres RMN et IR des R-3 méthyl-6 dihydro-7,8 9H-s-triazolo [4,3,b]  
1,2,4 triazépinones-8

Composé	Solvant	CH <sub>3</sub> en 6	CH <sub>2</sub> en 7	R en 3	NH <sub>9</sub>	C=O (KBr)
(a)	DMSO-d <sub>6</sub>	2.31	3.57	8.72	-	1700
<u>14'α</u>	Pyridine-d <sub>5</sub>	2.20	3.61	8.73	-	
R=H	TFA	2.61	3.96	9.38	-	
<u>14'β</u>	CDCl <sub>3</sub>	2.36	3.44	2.42	-	1690
R=CH <sub>3</sub>	DMSO-d <sub>6</sub>	2.31	3.53	2.35	11.4 (b)	
	Pyridine-d <sub>5</sub>	2.25	3.65	2.46	8.7 (b)	
	TFA	2.60	3.93	2.90	-	

(a) - Ce produit est insoluble dans le deutérochloroforme

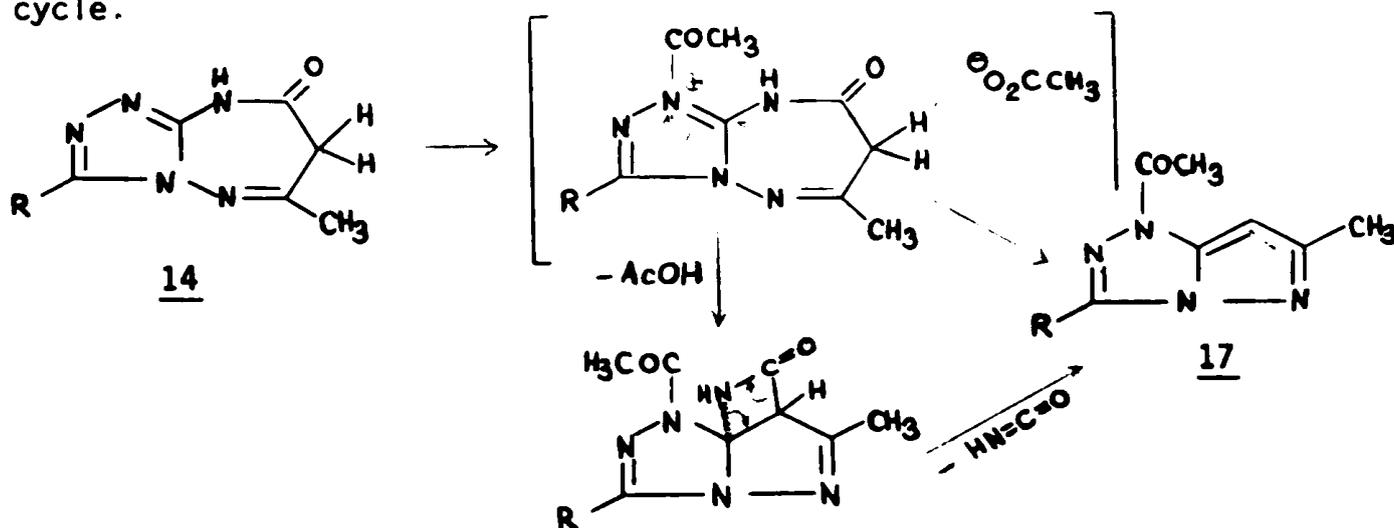
(b) - Signal très large.

La transformation 14'  $\longrightarrow$  17 correspond formellement à la perte d'une molécule d'acide cyanique. Ce processus pourrait être interprété en deux étapes : d'abord une transposition sigmatropique d'ordre 1,3 (35) conduisant au composé 24 et perte postérieure d'acide cyanique (36,37) selon le schéma suivant :



VIALLEFONT et coll.\* ont démontré qu'une réaction sigmatropique d'ordre 1,3 n'est pas possible étant donné que les triazolotriazépinones **14** ne se transposent pas par chauffage dans des solvants organiques de point d'ébullition élevé (éthylenglycol).

Puisque la présence d'anhydride acétique paraît nécessaire on peut proposer une mécanisme ionique avec, d'abord, acétylation du noyau triazolique du composé **14** qui constituera la "driving force" de la régression du cycle.



\* Ph. VIALLEFONT (Université des Sciences et Techniques du Languedoc). Communication personnelle.



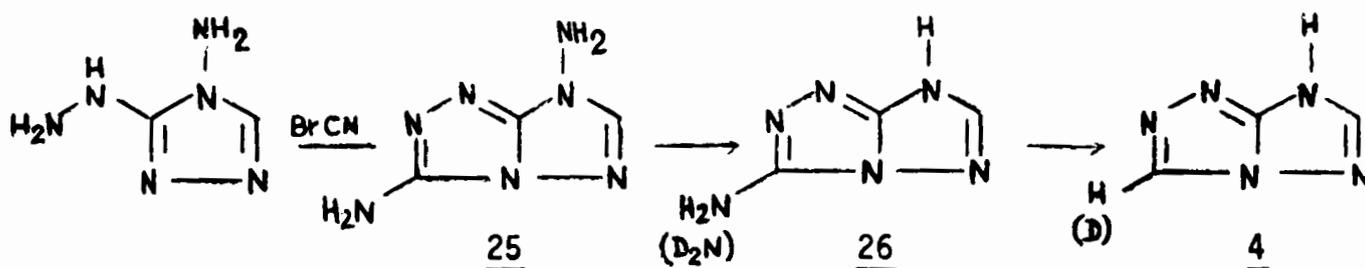
Il faut signaler que dans le cas du pyrazolo [3,2-c]-s-triazole 3 il existe une divergence sérieuse entre le spectre UV du produit 18b (Tableau 11) et les transitions électroniques calculées pour le composé 3b (Tableau 4) Il est possible que le sommet plat à 253 nm couvre deux transitions situées de part et d'autre de cette valeur.

Nous avons aussi fait réagir le diamino-1,2 triazole-1,3,4 12 avec le benzoylacétate d'éthyle et nous avons eu des résultats (Appendice II) semblables à ceux décrits précédemment pour l'acétylacétate d'éthyle.

C. s-triazolo [4,3-b]-s-triazole.

Le noyau du s-triazolo [4,3-b]-s-triazolo 4 a fait l'objet de plusieurs travaux synthétiques (40 à 46), mais aucune étude structurale ne lui avait été consacrée.

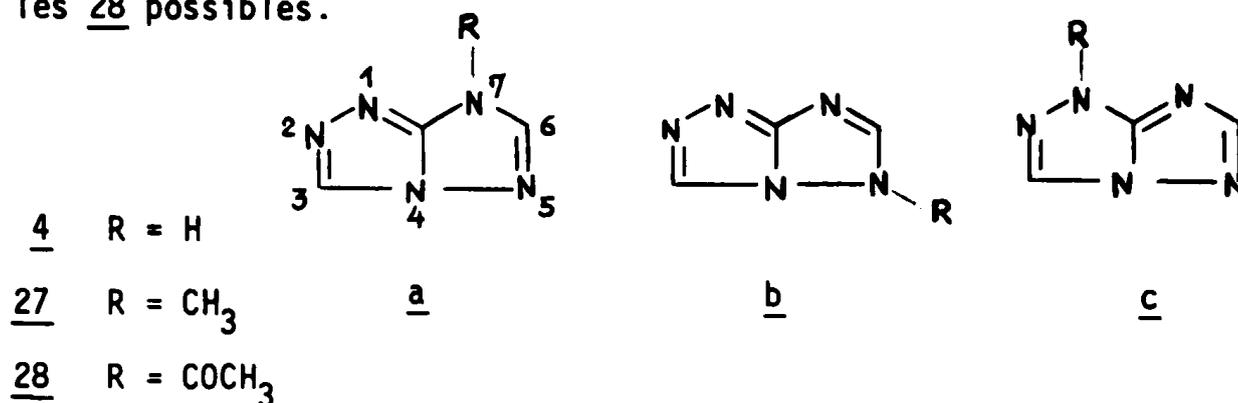
Nous avons préparé le composé 4 selon la méthode de Potts (40) par action du bromure de cyanogène sur l'hydrazino-3 amino-4 triazole-1,2,4 et postérieure désamination nitreuse avec de l'acide hypophosphoreux du produit 25 obtenu.



Si l'on effectue la désamination nitreuse sur le dérivé 26 ( $\text{ND}_2$ ) en utilisant l'acide hypophosphoreux deutéré, on obtient le produit 4 deutéré sélectivement en position 3.

Certaines données UV sur le produit 4 avaient été fournies par Potts (40 C), elles figurent à côté des nôtres, plus complètes, dans le Tableau 15. L'étude RMN des composés 25, 26 et 4 figure dans le Tableau 16 : l'attribution des deux protons  $\text{H}_3$  et  $\text{H}_6$  dans le cas produit 4 a été faite grâce au produit D-3.

Il existe trois tautomères du s-triazolo [4,3-b]-s-triazole, 4a, 4b et 4c, et en conséquence trois dérivés N-méthylés 27 et trois dérivés N-acétylés 28 possibles.

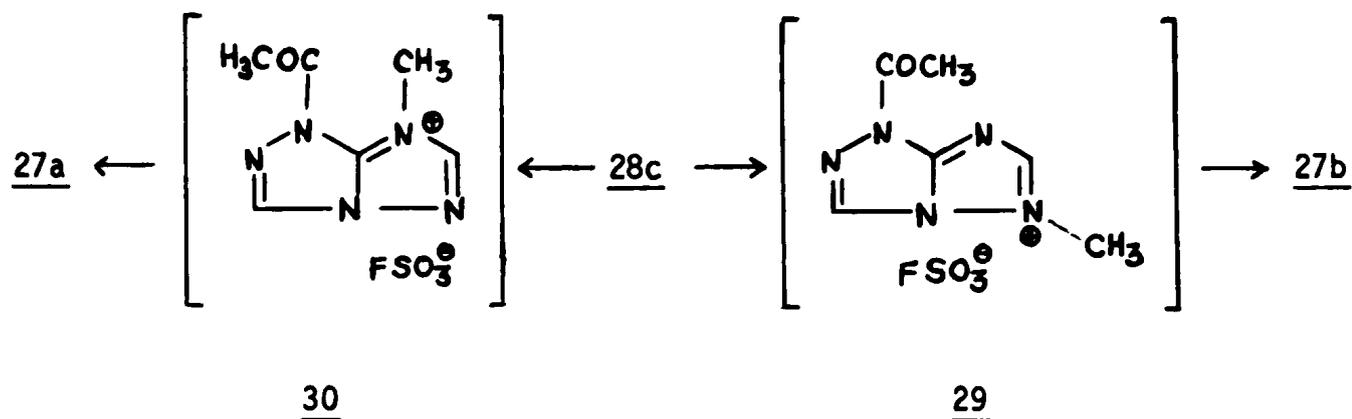


Par action de l'iodure de méthyle en milieu alcalin ou du diazométhane sur le produit 4 on obtient un produit unique avec des rendements de 70 et 90 % respectivement. Nous avons attribué à ce produit (voir plus loin) la structure 27c.

OLOFSON et KENDALL (31) ont décrit une méthode qui permet d'obtenir un dérivé N-méthylé différent de celui qui se forme d'une façon prédominante lors de la méthylation. La méthode consiste à traiter le dérivé N-acétylé (qui a, en général, la même structure que le dérivé N-méthylé prédominant) par le réactif de MEERWEIN (fluoroborate de trialkyloxonium).

L'action de l'anhydride acétique sur le composé 4 donne un dérivé acétylé de structure 28c. La position du groupe acétyle (sur N<sub>1</sub>) découle de l'effet faible observé en RMN dans le DMSO-d<sub>6</sub> sur les protons H<sub>3</sub> et H<sub>6</sub> (Tableau 16) ; l'acétylation sur N<sub>5</sub> ou sur N<sub>7</sub> aurait produit un effet plus important sur H<sub>6</sub> (47). Au fluoroborate de triméthylloxonium (31) nous avons préféré le fluorosulfonate de méthyle, qui est un produit commercial ("Magic Methyl", chez Aldrich). Bien que la méthode ne soit pas univoque (formation de deux sels quaternaires, 29 et 30), nous avons pu attribuer au produit unique, effectivement isolé, la structure 27a.

.41.



Les spectres UV des produits 27a, 27c et 28c figurent dans le Tableau 15.

Tableau 15

Spectres UV des s-triazolo [4,3-b]-s-triazoles ( $\lambda_{\max}$  en nm ; log  $\epsilon$ )

Solvant	<u>4</u> (40c)	<u>4</u>	<u>27a</u>	<u>27c</u>	<u>28c</u>
H <sub>2</sub> O	224 (-)	225 (3.46) 196 (3.34) 194(ép) (3.33)	223 (2.56) 195 (3.72)	231 (3.67) 194 (3.71)	243 (3.81) 193 (3.86)
MeOH	227 (3.64)	227 (3.35)	230 (3.70) 280(ép)(2.32)	231 (3.67)	-
EtOH 95	-	228 (3.61)	227 (3.48)	230 (3.69)	244 (3.87)
Isooctane	-	Insoluble	228 (a) 280 (ép)	203 (a) 235	203 (a) 222 (ép) 247
Dioxanne	-	240 (3.31)	235 (3.35) 280(ép)(1.99)	240 (3.44)	-
NaOH 1N	239 (3.77)	237 (3.67)	-	-	-
HCl 1N	222 (-)	216 (3.33) 226 (3.26)	216 (3.49)	216 (3.62)	-
HCl conc (d=1.18)	-	221 (3.46) 230 (3.45)	219 (3.47)	221 (3.44)	-

(a) - Solution saturée.

Tableau 16

Spectres RMN des s-triazolo [4,3-b]-s-triazoles (déplacements chimiques :  
échelle  $\delta$  ).

Composé	Substituants	$\text{CDCl}_3$	$\text{DMSO-d}_6$	TFA
<u>25</u>	H <sub>6</sub> N-NH <sub>2</sub> C-NH <sub>2</sub>	Insoluble	8.28 5.96 5.76	8.40 - -
<u>26</u>	H <sub>6</sub> NH C-NH <sub>2</sub>	Insoluble	8.06 11.35 6.61	8.48 - -
<u>4</u>	H <sub>6</sub> H <sub>3</sub> NH	Insoluble	8.10 9.00 9.70	8.66 9.10 -
<u>27a</u>	H <sub>6</sub> H <sub>3</sub> N-Me	7.93 8.45 3.79	8.59 8.90 3.68	8.59 9.40 4.04
<u>27c</u>	H <sub>6</sub> H <sub>3</sub> N-Me	7.98 8.27 3.92	8.12 9.05 3.87	8.61 8.78 4.17
<u>28c</u>	H <sub>6</sub> H <sub>3</sub> N-COMe	8.14 8.69 2.72	8.30 9.32 2.70	-

1. Attribution de la structure des dérivés N-méthyles.

Nous avons eu recours aux moments dipolaires pour résoudre ce difficile problème. Dans le travail théorique (Chapitre II, Section I,C ; Tableau 3) les moments dipolaires des trois tautomères du s-triazolo [4,3-b]-s-triazole avaient été calculés ; nous avons montré par ailleurs (48, 49, 50) que,

dans les azoles, les moments dipolaires expérimentaux des produits NH et N Me peuvent différer de  $\pm 0.4$  D. Dans le cas présent l'écart entre le moment expérimental du produit N Me et le moment calculé du produit NH est un peu supérieur ; cependant, il ne reste aucun doute sur la position du méthyle dans les dérivés 27a et 27c. Il est à remarquer que le produit de méthylation directe appartient à la même série C, que le dérivé N-acétylé.

Tableau 17

Moments dipolaires calculés et expérimentaux (solvant : dioxanne)

CNDO/2	<u>4a</u>	<u>4b</u>	<u>4c</u>
	6.41	10.41	1.13
Expérimental	<u>4</u> : 1.86 (25°C), 2.53(45°C)		
Expérimental (25°C)	<u>27a</u>	<u>27b</u>	<u>27c</u>
	5.14	-	1.81

2. Discussion sur la stabilité des différentes formes tautomères du s-triazolo [4,3-b]-s-triazole 4.

D'après les calculs CNDO/2 (Section, I,B) que l'on tienne compte ou non de l'énergie de solvation, les trois tautomères se classent dans l'ordre de stabilité décroissante  $\underline{4c} > \underline{4a} > \underline{4b}$ . Sans tenir compte de la solvation  $\Delta E_{ca} \sim 7$  et  $\Delta E_{ab} \sim 70$  kJ mole<sup>-1</sup> ; en tenant compte de la solvation,  $\Delta E_{ca} \sim 20$  et  $\Delta E_{cb} \sim 30$  kJ mole<sup>-1</sup>.

Si l'on considère le spectre UV décrit par POTTS (40c) pour le produit 4 on choisirait le tautomère 4a car ce spectre correspond mieux au spectre calculé (Tableau 4A). En fait le Tableau 15 montre que les produits 4 et 27c ont des absorptions presque identiques et légèrement différentes de celles du produit 27a, et qu'elles ne sont compatibles qu'avec les valeurs calculées pour le tautomère 4c. Donc d'après l'UV le tautomère 4c prédomine dans tous les solvants neutres.

Il est remarquable que, dans certains solvants, le produit 27a présente en UV un point d'inflexion vers 280 nm, en accord avec le spectre calculé pour le tautomère 4a.

Il est délicat d'utiliser les déplacements chimiques dans les études de tautomérie quand on n'observe que des signaux moyens ; signalons cependant que dans le DMSO-d<sub>6</sub> le proton H<sub>6</sub> des produits 4 et 27c résonne à des fréquences nettement plus élevées que le proton H<sub>6</sub> du dérivé 27a : la structure électronique des produits 4 et 27c est du même type, nouvelle indication en faveur du tautomère 27c.

Mais c'est à partir des moments dipolaires du Tableau 17 que l'on peut déterminer (Voir Appendice III) la proportion du tautomère 4c (pour l'application de cette méthode à d'autres équilibres tautomères, voir les références 3 et 48 à 50). Les résultats du Tableau 18 montrent que, quelles que soient les valeurs utilisées, le tautomère 4c est très largement prédominant; par élévation de la température l'équilibre se déplace légèrement\* en faveur d'un autre tautomère ; la méthode utilisée ne permet pas de préciser la nature de ce dernier, mais d'après les calculs ce serait probablement 4a.

Tableau 18

Calcul (a) du pourcentage du tautomère le plus stable 4c

Valeurs de u utilisées	Températures	4c $\rightleftharpoons$ 4a	4c $\rightleftharpoons$ 4b
Expérimentales	25°C	99 %	-
	45°C	86 %	-
Calculées	25°C	95 %	98 %
	45°C	87 %	95 %

(a) Voir Appendice III.

\* Si légèrement qu'une étude UV dans le dioxanne à 25 et 45° ne montre aucune modification du spectre en fonction de la température.

### III. COMPARAISON DES PREVISIONS THEORIQUES AVEC LES RESULTATS EXPERIMENTAUX - CONCLUSION.

Il est certain que le nombre de paramètres calculés dépasse largement le nombre de données expérimentales. Mais les calculs théoriques perdraient beaucoup de leur intérêt s'il fallait les vérifier un par un. Au contraire, il nous semble, vu le bon accord calcul-expérience (Tableau 19), que les autres propriétés calculées constituent des prévisions fiables qui pourraient guider des travaux ultérieurs.

Mais même dans le présent travail, on peut utiliser certains résultats théoriques. Par exemple, quand un produit présente trois formes tautomères, il est fréquent que l'expérience ne donne que le tautomère le plus stable. Or, il peut être très intéressant de connaître la stabilité relative des deux autres formes et de savoir que 1b est plus stable que 1c ou 4a plus que 4b ; et cela peut être déterminé par les calculs d'énergie.

Examinons maintenant les différents tautomères en cherchant les raisons structurales qui justifieraient leurs stabilités relatives. Si l'on discute des bicycles-5,5 comme s'ils étaient formés de deux noyaux pentagonaux (azoles) on trouve deux règles :

- 1 - Le proton tautomérisable est porté par le noyau le moins acide (dans l'ordre imidazole > pyrazole > triazole-1,2,4 et triazole-1,3,4<sup>\*</sup>).
- 2 - Les tautomères dans lesquels on trouve deux atomes d'azote pyrroliques adjacents sont défavorisés (on peut dire qu'ils sont moins aromatiques dans la mesure où l'on confond aromaticité et stabilité thermodynamique de l'état fondamental).

Série 1 : le plus stable est a car le proton est fixé sur l'azote imidazolique, puis b et enfin c dans lequel il y a deux azotes pyrroliques adjacents.

Série 2 : le plus stable est a pour les mêmes raisons que précédemment.

---

\* On sait que le triazole-1,2,4 est beaucoup plus stable que le 1,3,4. D'autre part le paradoxe de GUSTAVSSON (3) indique que le moins acide est le plus abondant.

- Série 3 : ici les deux critères s'opposent, il semble d'après nos résultats que le deuxième effet prédomine rendant 3a peu stable. Nous noterons cependant dans l'Appendice II que REIMLINGER et MERENYI (30) ont un point de vue opposé.
- Série 4 : le dérivé triazolique-1,2,4, 4c, est préféré au triazolique-1,3,4, 4a. Quand au produit 4b sa moindre stabilité s'explique par le second effet.

Tableau 19

Comparaison Calculs-Expérience

		A. CHARGES		B. ENERGIES	C. MOMENTS DIPOLAIRES	D. TRANSITIONS ELECTRONIQUES
		Réactivité	<sup>1</sup> H NMR	Stabilité	Moments dipolaires élec (D)	UV (nm)
<u>1</u>	Calc.	Substitution électrophile : C <sub>5</sub>	$\delta_2 > \delta_6 \geq \delta_5$	<u>1a</u> > <u>1b</u> > <u>1c</u>	—————	<u>1a</u> : 219 <u>1b</u> : 229 <u>1c</u> : 220
	Exp	Substitution électrophile : C <sub>5</sub> (14)	Solv. DMSO $\delta_2 > \delta_5 > \delta_6$	—————	—————	Solv. EtOH95 227
<u>3</u>	Calc	Substitution électrophile : C <sub>7</sub>	$\delta_3 > \delta_6 > \delta_7$	<u>3b</u> > <u>3a</u>	<u>3b</u> : 2.57 (CNDO/2)	<u>3a</u> : 214, 308 <u>3b</u> : 216, 234
	Exp	Substitution électrophile : C <sub>7</sub> (28)	Solv. DMSO $\delta_3 > \delta_6 > \delta_7$	<u>3b</u>	Solv. Dioxanne 2.58 (25°C)	Solv : EtOH95 205,253
<u>4</u>	Calc	Substitution électrophile : C <sub>3</sub>	$\delta_6 > \delta_3$	<u>4c</u> > <u>4a</u> > <u>4b</u>	<u>4c</u> : 1.13 (CNDO/2)	<u>4a</u> : 226 <u>4b</u> : 219 <u>4c</u> : 214
	Exp	—————	$\delta_3 > \delta_6$	<u>4c</u>	Solv : dioxanne 1.86 (25°C)	Solv : EtOH95 227
<u>5</u>	Calc	—————	$\delta_2 \gg \delta_6 > \delta_5$	<u>5d</u> > <u>5e</u> > <u>5f</u>	—————	<u>5d</u> : 224 <u>5e</u> : 297 <u>5f</u> : 260
	Exp	—————	Solv. TFA (produit 1) $\delta_2 \gg \delta_5 > \delta_6$	<u>5d</u>	—————	Solv. HCl conc 219
<u>6</u>	Calc	—————	$\delta_3 > \delta_6 > \delta_5$	<u>6d</u> > <u>6e</u> > <u>6f</u>	—————	—————
	Exp	—————	Solv. TFA (produit 2) $\delta_3 \gg \delta_5 > \delta_6$	<u>6d</u> ou <u>6e</u>	—————	—————

#### IV. PARTIE EXPERIMENTALE.

Les analyses ont été effectuées par le Patronato Juan de la CIERVA (Barcelona). Les différents produits (connus et nouveaux) décrits dans le présent travail ont donné des résultats microanalytiques corrects. Les points de fusion (non corrigés) ont été pris en capillaire.

Les spectres IR et UV ont été enregistrés sur des appareils Perkin-Elmer 457 et 124 appartenant à la Faculté des Sciences de Barcelone. Les spectres RMN ont été réalisés, pour des solutions de concentration environ 10 % (TMS, référence interne), sur des appareils Varian T-60 et A-60 de l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc et Perkin-Elmer R-12A du Service de Spectroscopie de l'Université de Barcelone.

Les chromatographies sur colonne sont réalisées avec de la silice MERCK (0.05-0.2 mm) et les chromatographies sur couche mince sont faites sur plaque de silice MERCK 60F<sub>254</sub>.

##### - Réaction du diméthylacétal du bromoacétaldéhyde avec l'amino-s-triazole en présence de base.

On chauffe pendant 48 h un mélange de 8.4 g d'amino-s-triazole (0.1 mole), 33.8 g de diméthylacétal du bromoacétaldéhyde (0.2 mole) dans 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol contenant 2.3 g de sodium (0.1 mole). Le résidu obtenu après évaporation est dissous dans l'eau et neutralisé (pH = 6-7) avec de l'acide chlorhydrique concentré. On évapore à nouveau le solvant et on effectue une extraction continue avec du chloroforme (Sohxlet). On obtient 13 g de produit huileux (Rdt 75 %). Le spectre RMN dans l'acide trifluoro acétique (Tableau 9) montre qu'il s'agit d'un mélange de 35 % d'isomère 8a, 60 % d'isomère 9a et 5 % d'isomère 10a (Tableau 7). Un autre expérience avec moins d'éthylate de sodium donne un moins bon rendement (Tableau 7).

La séparation des différents isomères a été effectuée ainsi : l'huile obtenue par extraction au chloroforme est traitée à température ambiante avec du tétrachlorure de carbone, lequel dissout l'isomère 8a et une partie de l'isomère 9a. Ce mélange est séparé par chromatographie sur colonne en utilisant comme éluant benzène-chloroforme (9:1) : l'isomère 8a est élué d'abord. Le résidu insoluble en té-

trichlorure de carbone (mélange d'isomères 9a et 10a) est séparé également par chromatographie sur colonne avec chloroforme (9a) et un mélange chloroforme-éthanol 95:5 (10a) comme éluants.

8a  $E_{b_{0.1}} = 125^\circ$ , IR (KBr) : 3340 ( $\text{NH}_2^{\text{as}}$ ), 3180 ( $\text{NH}_2^{\text{Sym}}$ ),  
1640  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2^\circ$ ).

9a  $F = 68-70^\circ$ , IR (KBr) : 3360 ( $\text{NH}_2^{\text{as}}$ ), 3180 ( $\text{NH}_2^{\text{Sym}}$ ),  
1640  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ )

10a  $F = 146-148^\circ$ , IR (KBr) : 3290 ( $\text{NH}_2^{\text{as}}$ ), 3105 ( $\text{NH}_2^{\text{Sym}}$ ),  
1655  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ).

- Réaction du diéthylacétal du bromoacétaldéhyde avec l' amino-s-triazole en absence de base.

On chauffe à reflux pendant une semaine un mélange de 19.7 g d'acétal (0.1 mole) et de 16.8 g d'aminotriazole (0.2 mole) dans 150  $\text{cm}^3$  d'éthanol 100. On évapore le solvant, dissout le résidu obtenu dans l'eau, neutralise avec de la soude et on évapore à nouveau. Le solide obtenu est extrait au chloroforme : par évaporation lente de la solution chloroformique, l'isomère 10b cristallise (Rdt = 25 %). D'autres résultats d'alkylation en absence de base figurent dans le Tableau 7.

10b  $F = 158-159^\circ$ , IR (KBr) : 3250 ( $\text{NH}_2^{\text{as}}$ ), 3080 ( $\text{NH}_2^{\text{S}}$ ),  
1650  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ )

- Imidazo 1,2-b -s-triazole 1 (5).

On ajoute goutte à goutte en agitant 7  $\text{cm}^3$  d'acide sulfurique concentré ( $d = 1.84$ ) sur 1.72 g du produit 8a (0.01 mole). La réaction est exothermique. On maintient l'agitation pendant 1 h, décante l'acide sulfurique surnageant et on lave le résidu plusieurs fois avec de l'éther, jusqu'au moment où il solidifie. Le sulfate d'imidazo 1,2-b -s-triazolium 5 ( $X = \text{SO}_4\text{H}^\ominus$ ) est recristallisé dans l'isopropanol,  $F = 175^\circ$  (déc)  $\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_4 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot \text{iPrOH}$ .

Pour obtenir la base 1 on dissout le sulfate dans l'eau et on ajoute la quantité équivalente d'acétate de sodium. On évapore le solvant et extrait le résidu avec de l'acétate d'éthyle.  $F = 243-245^\circ$  (déc) Rdt = 45 %.

- Sulfate d'imidazo 2,1-c -s-triazolium 6 (X = SO<sub>4</sub>H<sup>o</sup>)

Avec le même mode opératoire, mais en partant du produit 10b, nous avons obtenu le sulfate 6 sous forme d'une huile que nous ne sommes pas arrivés à cristalliser (Rdt 30 %).

- Méthyl-6 dihydro 7-8 9H-s-triazolo 4,3-b 1,2,4 triazépinone-8 14'

On chauffe à reflux pendant 3 1/2 h., 3.55 g de 12 · HBr (51) (19.7 millimoles), 1.88 g d'acétate de sodium anhydre (22.9 millimoles) et 10 ml d'acétylacétate d'éthyle. Le solide séparé par refroidissement est filtré et lavé à l'alcool éthylique. On traite le produit avec 10 ml d'eau et par filtration l'on obtient 2.48 g de 14', F = 253-255 (déc), Rdt = 76 %. Recristallisé dans un mélange éthanol/eau (9/1) le point de fusion est 260-263 (déc).

- Acétyl-1 méthyl-6 pyrazolo 3,2-c -s-triazole 17

On chauffe 1 h à reflux 1.40 g de 14' (8.48 millimoles) dans 7.5 ml d'anhydride acétique. On évapore à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne avec le chloroforme comme éluant. On obtient 0.80 g de 17, F = 143-145, Rdt = 57 %.

- Méthyl-6 5H-pyrazolo 3,2-c -s-triazole 18

On chauffe pendant 10 minutes 0.32 g de 17 (1.9 millimoles) avec 3.1 ml de NaOH 3 %. En refroidissant précipitent 0.14 g de 18, F = 217-19 (déc) (eau), Rdt = 63 %.

- Diméthyl-3,6 dihydro-7,8 9H-s-triazolo 4,3-b 1,2,4 triazépinone-8 14'

On chauffe à reflux pendant 3 1/2 h un mélange de 4.20 g de 12 · HBr (51) (21.6 millimoles), 1.88 g d'acétate de sodium anhydre (22.9 millimoles) et 9 ml d'acétylacétate d'éthyle. Le solide qui se sépare en refroidissant est filtré et lavé à l'éthanol. Le produit ainsi obtenu est traité avec 5 ml d'eau froide. On filtre et l'on obtient 2.5 g de 14', F = 273-274 (déc), litt : F = 272-274 (21), Rdt = 65 %.

- Acétyl-1 diméthyl-3,6 pyrazolo 3,2-c -s-triazole 17

On chauffe 1 h à reflux 1.60 g de 14' (8.93 millimoles) avec 7 ml d'anhydride acétique. On évapore à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne en utilisant le chloroforme comme éluant. On obtient 0.96 g. de 17A, F = 110-112°, Litt. : F = 114° (21), Rdt = 60 %.

- Diméthyl-3,6 5H-pyrazolo 3,2-b -s-triazole 18 $\beta$ .

On chauffe pendant 10 min. 0.68 g de 17 $\beta$  (3.82 millimoles) dans 5.3 ml d'une solution aqueuse de NaOH 3 %. On obtient un produit qu'on recrystallise dans l'eau (0.305 g), F = 214-216° (déc), Litt. : F = 217-218° (21), Rdt = 63 %.

- s-Triazolo 4,3-b -s-triazole 4.

Préparé selon la méthode de POTTS et HIRSCH (40 c), F = 240-242°, Rdt = 65 %.

- Acétyl-1 s-triazolo 4,3-b -s-triazole 28c.

On chauffe à reflux pendant 1 h, 1.09 g (0.01 mole) du produit 4 avec 40 ml d'anhydride acétique. On élimine l'excès d'anhydride et le résidu obtenu est recristallisé dans le chloroforme, F = 116°, Rdt = 90 %.  $\nu_{C=O}$  (KBr) : 1746  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{C=O}$ (CHCl<sub>3</sub>) : 1750  $\text{cm}^{-1}$ .

- Méthyl-7 s-triazolo 4,3-b -s-triazole 27a.

A une solution de 0.75 g (0.005 mole de dérivé acétylé 28c dans le chlorure de méthylène, on ajoute une solution de 0.006 mole de "Magic Methyl" Aldrich dans le même solvant à température ambiante. On laisse agiter pendant 24 h, on évapore à sec et le résidu est repris par l'eau et neutralisé avec du carbonate de sodium. On chasse l'eau sous pression réduite et on extrait avec du chloroforme ; par évaporation du solvant on obtient le dérivé méthylé 27a pu, F = 148-150°C, Rdt = 70 %.

- Méthyl-1 s-triazolo 4,3-b s-triazole 27c

(a) - Méthylation par l'iodure de méthyle en milieu alcalin. On chauffe à reflux un mélange de 1.09 g (0.01 mole) de produit 4, 0,23 g (0.01 mole) de sodium et 1.56 g (0.011 mole) d'iodure de méthyle dans 20 ml d'éthanol pendant 6 h. On refroidit, on ajoute de l'eau et on évapore à sec. On extrait avec du chloroforme le dérivé méthyl-1 27c, F = 133-135° (méthanol), Rdt = 70 %.

(b) - Méthylation par le diazométhane. A une solution refroidie à 5°C de 1.09 g (0.01 mole) de produit 4 dans l'éthanol on ajoute une solution de 0.011 mole de diazométhane dans l'éther à 5°C. On agite pendant 24 h à température ambiante et on évapore les solvants. Le rendement en produit 27c est de 90 %.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 - J.A. POPLÉ et G.A. SEGAL, *J. Chem. Phys.* 44, 3289 (1966).
- 2 - J. del BENE et H.H. JAFFE, *J. Chem. Phys.* 48, 1807 (1968)
- 3 - J. ELGUERO, C. MARZIN, A.R. KATRITZKY et P. LINDA, "Tautomerism of Heterocycles" Academic Press (1976).
- 4 - K. NISHIMOTO et N. MATAGA, *Z. Phys. Chem.* 12, 335 (1957).
- 5 - J. JANO, *C.R. Acad. Sci.* 261, 103 (1965).
- 6 - T. KOOPMANS, *Physica* 1, 104 (1934).
- 7 - G. SALMONA, Y. FERRE et E.J. VINCENT, *J. Chim. Phys.* 67, 1292 (1972).
- 8 - G. SALMONA, R. FAURE et E.J. VINCENT, *C.R. Acad. Sci. Ser. C* 280, 605 (1975).
- 9 - A. JULG, *Tetrahedron* 19 Suppl. 2, 25 (1963).
- 10 - G. HÄFELINGER, *Chem. Ber.* 013, 2902 (1970).
- 11 - A. ESCANDE, J. LAPASSET, R. FAURE, E.J. VINCENT et J. ELGUERO, *Tetrahedron*, 30, 2903 (1974) erratum 31, 2 (1975).
- 12 - M. ROCHE, F. D'AMATO et M. BENARD, *J. Mol. Structure* 9, 183 (1971).
- 13 - R.M. CLARAMUNT, J. ELGUERO et A.J.H. SUMMERS, "Aromatic Azapentalenes" Academic Press, en préparation.
- 14 - A. HETZHEIM, H. PUSCH et H. BEYER, *Chem. Ber.* 103, 3533 (1970).
- 15 - A. HETZHEIM et G. MANTHEY, *Chem. Ber.* 103, 2845 (1970).
- 16 - a) A. KREUTZBERGER et B. MEYER, *Chem. Ber.* 105, 1810 (1972).  
b) Ibid 105, 3974 (1972).
- 17 - F.L. ROSE, G.J. STACEY, P.J. TAYLOR et T.W. THOMPSON, *Chem. Comm.*, 1524 (1970).

- 18 - S. NICHOLSON, G.J. STACEY et P.J. TAYLOR, *J. Chem. Soc. Perkin II*, 4 (1972).
- 19 - L. ALYUSUFI, V.N. BUBNOVSKAYA et F.S. BABICHEV, *Ukr. Khim. Zh.* 39, 1289 (1973).
- 20 - R.M. CLARAMUNT, Thèse, Barcelona (Juillet 1973).
- 21 - H. GEHLEN et R. DROHLA, *Arch. Pharm.* 303, 709 (1970).
- 22 - J.L. BARASCUT, R.M. CLARAMUNT et J. ELGUERO, *Bull. Soc. Chim. France*, 1849 (1973).
- 23 - L. MARCHETTI, L. PENTIMALLI, P. LAZZERETTI, L. SCHENETTI et F. TADEI, *J. Chem. Soc., Perkin II*, 1926,(1973).
- 24 - J. ELGUERO, A. FRUCHIER, L. KNUTSSON et R. LAZARO, *Can. J. Chem.* 52, 2744 (1974).
- 25 - Nous remercions M. le Professeur GEHLEN de nous avoir envoyé un échantillon du produit 18, F = 161-2° (21).
- 26 - H.G.O. BECKER et H. BÖTTCHER, *J. Prakt. Chem.* 314, 55 (1972).
- 27 - Les valeurs données dans l'article (26) pour le produit 18 sont décalées d'environ 0.45 ppm vers les champs faibles ; M.M. BECKER et BÖTTCHER ont eu l'obligeance de nous communiquer que nos valeurs (Tableau 11) sont correctes.
- 28 - a) J.B. BAILEY, E.B. KNOTT et P.A. MARR, Brevet allemand 181 04 62 (2 Septembre 1971), *Chem. Abstr.* 76, 47395 (1972).  
 b) Brevet anglais 1252418 (3 Novembre 1971), *Chem. Abstr.* 76, 87186 (1972).
- 29 - Le point de fusion indiqué dans les Brevets (28) (F = 190°) est erroné ; le produit fond, comme l'indiquent GEHLEN et DROHLA (21) à 217-8°. Nous remercions le Dr J.B. BAILEY pour l'envoi d'un échantillon du produit 18.
- 30 - H. REIMLINGER et R. MERENYI, *Chem. Ber.* 103, 3284 (1970).
- 31 - R.A. OLOFSON et R.V. KENDALL, *J. Org. Chem.* 35, 2246 (1970).
- 32 - F. LEROY, J. HOUSTY, S. GEOFFRE et M. HOSPITAL, *Cryst. Struct. Comm.* 4, 317 (1975).
- 33 - Postérieurement Ph. VIALLEFONT et coll. ont apporté des preuves chimiques pour la structure 14' des triazolo triazépinones : *J. Het. Chem.*, 12, 661 (1975).

- 34 - M.M. KOCHHAR dans *J. Het. Chem.* 9, 153 (1972) propose les structures 13 et 14 ( , R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) pour les produits respectivement majoritaire et minoritaire, obtenus en faisant réagir le diamino-1,2 benzyl-5 triazole-1,3,4, 12, avec l'acétylacétate d'éthyle. Compte tenu de nos résultats avec R = CH<sub>3</sub>, on peut penser que ces attributions sont erronées et que le produit majoritaire a la structure 14'.
- 35 - N. TRONG ANH "Les règles de Woodward-Hoffmann" Ediscience 1970, p. 45.
- 36 - M. FINIZO et K. SCHOEN, *Il Farmaco (Ed. Sci.)* 27, 621 (1972).
- 37 - H. KOGA, M. HIROBE et T. OKAMOTO, *Chem. Pharm. Bull.* 22, 482 (1974).
- 38 - J.P. FAYET, M.C. VERTUT, R.M. CLARAMUNT, J.M. FABREGA et L. KNUTSSON, *Bull. Soc. Chim. France*, 393 (1975).
- 39 - K.A. JENSEN et A. FRIEDIGER, *Kgl. Danske Videnskab Math. Phys. Medd.* 20, 1 (1943).
- 40 - a) K.T. POTTS, *Chem. Rev.* 61, 115 (1961).  
 b) K.T. POTTS et C.A. HIRSCH, *Chem. Ind. (London)* 52, 2168 (1966).  
 c) K.T. POTTS et C.A. HIRSCH, *J. Org. Chem.* 33, 143 (1968).
- 41 - a) H. GEHLEN et G. ROEBISCH, *Liebigs Ann. Chem.* 660, 148 (1962).  
 b) H. GEHLEN et F. LEMME, *Liebigs Ann. Chem.* 703, 116 (1967).
- 42 - a) F. KURZER et L.E.A. GODFREY, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2, 459 (1963).  
 b) J. KURZER et M. WILKINSON, *J. Chem. Soc. C.* 2099 (1968).
- 43 - a) H.H. TAKIMOTO, G.C. DENAULT et S. HOTTA, *J. Org. Chem.* 30, 711 (1965).  
 b) H.H. TAKIMOTO, G.C. DENAULT et S. HOTTA *J. Het. Chem.* 3, 119 (1966).
- 44 - a) F.L. SCOTT et J.B. AYLWARD, *Tetrahedron Lett.*, 841 (1965).  
 b) F.L. SCOTT et T.A.F. O'MAHONY, *Tetrahedron Lett.*, 1841 (1970).  
 c) R.N. BUTLER, F.L. SCOTT et T.A.F. O'MAHONY, *Chem. Rev.* 73, 93 (1973).
- 45 - R.G. CHILD et A.S. TOMCUFCIK, *J. Het. Chem.* 2, 302 (1965).
- 46 - A. DORNOW et H. PAUCKSCH, *Chem. Ber.* 99, 85 (1966).
- 47 - J. ELGUERO, C. MARZIN et L. PAPPALARDO, *C.R. Acad. Sci.* 277C, 1163 (1973).

- 48 - P. MAURET, J.P. FAYET, M. FABRE, J. ELGUERO, et M.C. PARDO, *J. Chim. Phys.* 70, 1483 (1973).
- 49 - P. MAURET, J.P. FAYET, M. FABRE, J. ELGUERO et J. de MENDOZA, *J. Chim. Phys.* 71, 115 (1974).
- 50 - J.P. FAYET, M.C. VERTUT, P. MAURET, J. de MENDOZA et J. ELGUERO, *J. Het. Chem.* 12, 197 (1975).
- 51 - A. GAITER, *Gazz. Chim. Ital.* 45 I , 450 (1915).

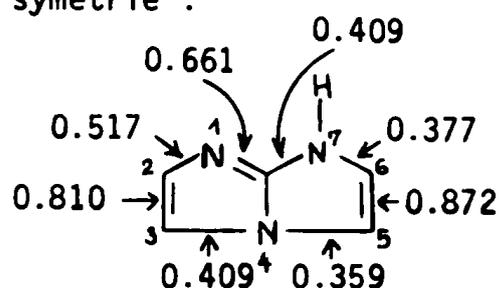
**CHAPITRE 11**

**APPENDICES**

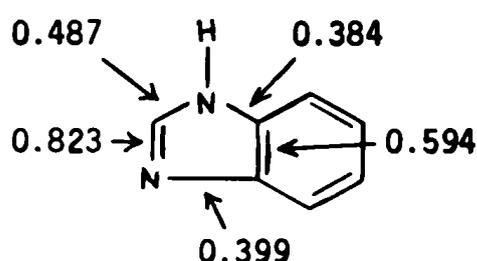
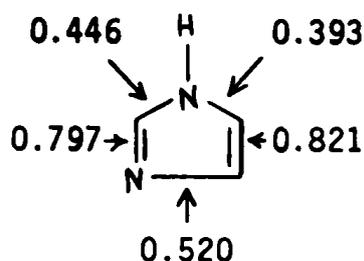
APPENDICE I : Relation entre les indices de liaison et l'aromaticité : Critère Structural.

Parmi les très nombreux critères d'aromaticité (1), celui lié à la non alternance du caractère simple et double liaison est particulièrement bien adapté à nos molécules. Ne possédant pas pour ces composés des distances interatomiques expérimentales (2,3), nous avons utilisé les indices de liaison (4,5).

Considérons d'abord le cas de l'imidazo [1,2-a] imidazole\* qui facilite le problème par sa symétrie :



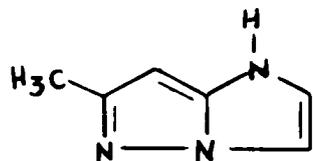
et comparons le à l'imidazole (6) et au benzimidazole (7).



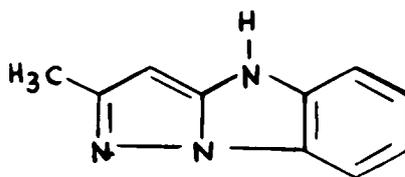
On peut constater que dans le cas du système bicyclique 5,5, imidazo [1,2-a] imidazole, le noyau imidazolique qui porte le NH est moins aromatique les doubles et simples liaisons étant beaucoup plus localisées .

\* Les calculs théoriques correspondant à ce composé, non étudié dans la présente thèse, font partie d'un travail en collaboration avec M.R. FAURE, Laboratoire de Chimie Organique Physique (Marseille).

Certains auteurs (8) ont déjà été amenés, pour expliquer certains résultats obtenus par RMN, à envisager la destruction partielle de l'aromaticité de la partie de la molécule qui porte le NH, dans les produits suivants :



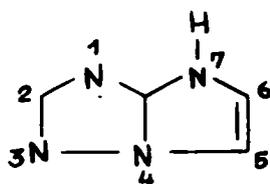
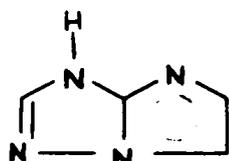
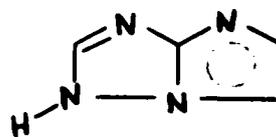
imidazo [1,2-b] pyrazole



pyrazolo [1,5-a] benzimidazole

Ainsi pour les quatre azapentalènes étudiés (Chapitre II) la représentation suivante, bien qu'exagérée, donne une image du degré de délocalisation.

- imidazo [1,2-b]-s-triazole.

1a1b1c

P<sub>56</sub> 0.864

0.802

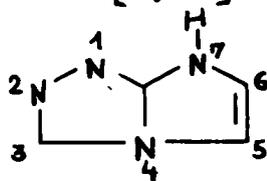
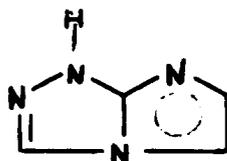
0.796

P<sub>12</sub>/P<sub>23</sub> 0.802

0.559

0.667

- imidazo [2,1-c]-s-triazole

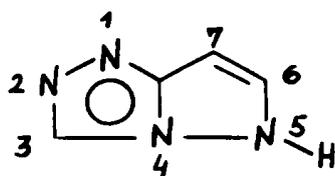
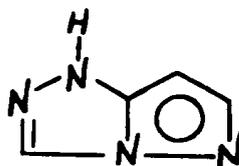
2a2b

P<sub>23</sub> 0.806

0.847

P<sub>56</sub> 0.875

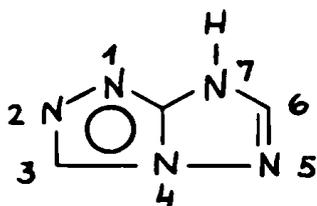
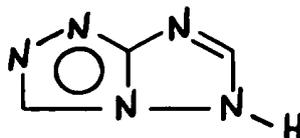
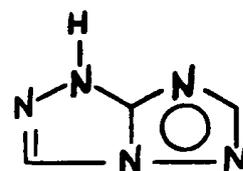
0.815

- pyrazolo [3,2-c]-s-triazole.3a3bP<sub>23</sub> 0.782

0.840

P<sub>77a</sub>/P<sub>67</sub> 0.557

0.990

- s-triazolo [4,3-b]-s-triazole.4a4b4cP<sub>23</sub> 0.796

0.791

0.831

P<sub>56</sub> 0.841

0.515

0.754

L'intérêt que nous portons à ces molécules est justifié par ce caractère aromatique localisé dans un des noyaux. Mais dans le cas des équilibres protomères on peut imaginer que le tautomère le plus stable serait celui qui entraîne la destruction de l'aromaticité du noyau le moins aromatique.

1 - M.J. COOK, A.R. KATRITZKY et P. LINDA, "Advances in Heterocyclic Chemistry", (A.R. KATRITZKY et A.J. BOULTON, eds), Academic Press, 17, 255 (1974).

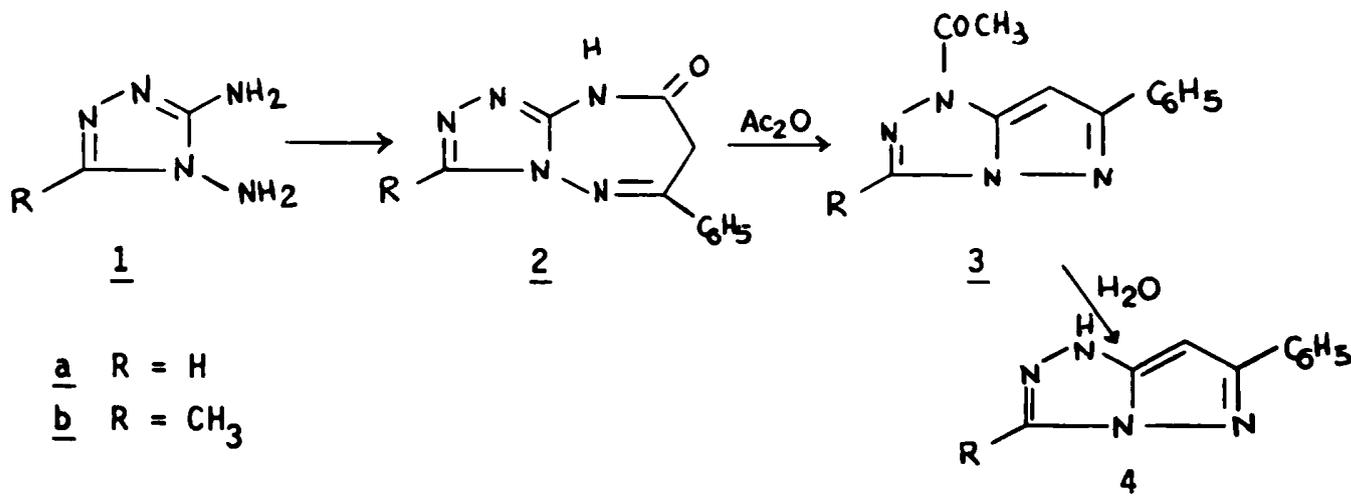
2 - A. JULG et P. FRANCOIS, *Theor. Chim. Acta.* 8, 249 (1967).

3 - A. JULG, "Aromaticity, Pseudo-aromaticity, Anti-aromaticity", Jerusalem, Symp. Quant. Chem. Biochim., 1970, (E.D. BERGMANN et B. PULLMAN eds), Israel Acad. Sci. Humanities, Jerusalem III, 383 (1971).

- 4 - W. KEMULA et T.M. KRYGOWSKI, *Tetrahedron Lett.*, 5135 (1968).  
 5 - G. BINSCH et I. TAMIR, *J. Amer. Chem. Soc.* 91, 2450 (1969).  
 6 - M. ROCHE, Thèse, Aix-Marseille III (Février 1970) p. 77.  
 7 - A. ESCANDE, J. LAPASSET, R. FAURE, E.J. VINCENT et J. ELGUERO, *Tetrahedron* 30, 2903 (1974) Erratum 31, 2 (1975) .  
 8 - J. ELGUERO, A. FRUCHIER, L. KNUTSSON et R. LAZARO, *Can. J. Chem.* 52, 2744 (1974).

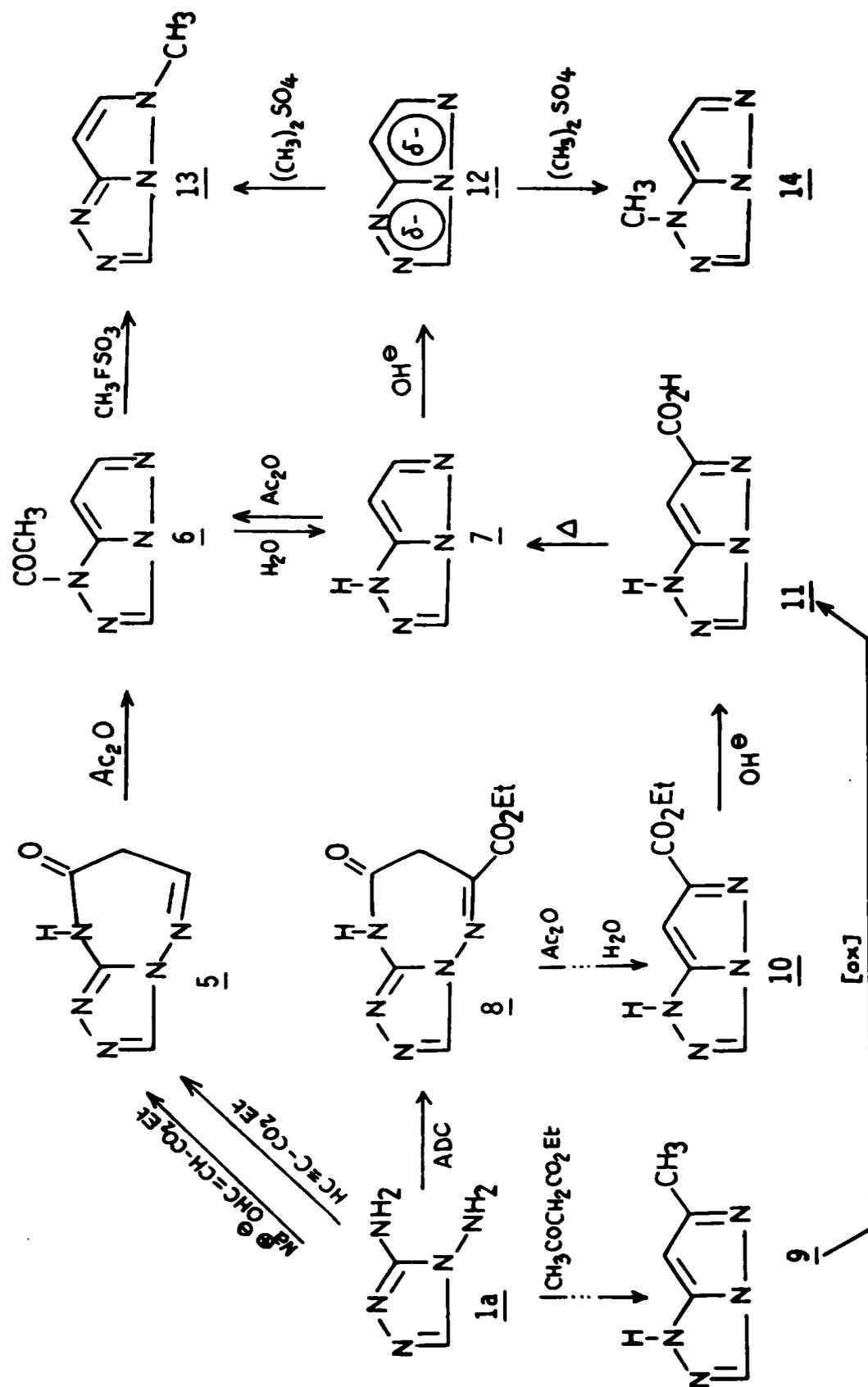
APPENDICE II : Pyrazolo [3,2-c]-s-triazoles.

Nous avons montré précédemment (Section II,B) les très intéressantes propriétés synthétiques de la réaction de GEHLEN et DROHLA (1). Nous avons voulu savoir si elle était généralisable aux  $\beta$ -aroylesters et pour cela nous avons étudié la réaction des diamino-1,2 triazoles-1,3,4 1 avec le benzoylacétate d'éthyle.



Il existe un complet parallélisme entre la réaction décrite pour l'acétylacétate d'éthyle et celle-ci. On peut donc penser qu'elle pourrait être utilisée pour obtenir le composé non-substitué 7 déjà décrit (2), mais avec un rendement très faible ( $\sim 1\%$ )\*. Plusieurs voies synthétiques peuvent être utilisées comme nous indiquons dans le schéma 1.

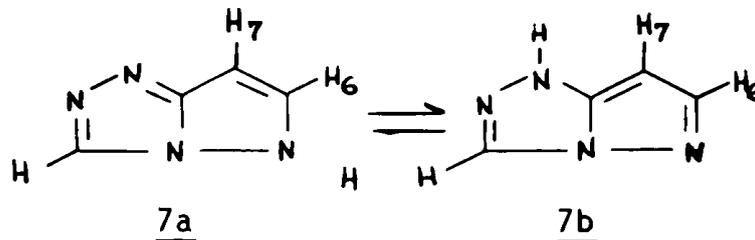
\* Il faut signaler qu'un essai pour préparer 7 par cette méthode a échoué (J. ELGUERO et R. LAZARO, résultats non publiés).



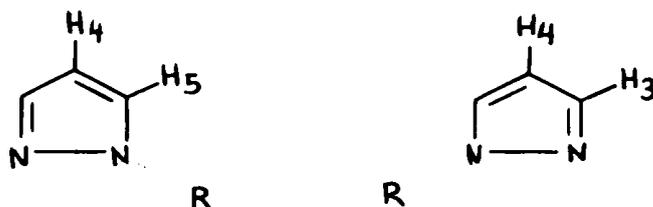
ADC =  $\text{EtO}_2\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CO}_2\text{Et}$

SCHEMA I.

L'intérêt du produit 7 est qu'il permet d'étudier la tautomérie par deux méthodes indépendantes, celle basée sur la mesure des moments dipolaires, que nous avons utilisée pour le produit 9 (Section II,B) et celle qui utilise les constantes de couplage "ortho" ( $J_{67}$ ) (2).



D'après REIMLINGER (2) le tautomère le plus stable en solution dans le DMSO- $d_6$  est 7a. Cet auteur raisonne ainsi : la constante de couplage  $J_{67}$  est égale à 2.3 Hz. Or dans les pyrazoles N-substitués la constante de couplage  $J_{45}$  approche cette valeur tandis que la  $J_{34}$  est nettement plus faible. Ceci s'explique aisément par le caractère double liaison plus marqué entre  $C_4$ - $C_5$ .

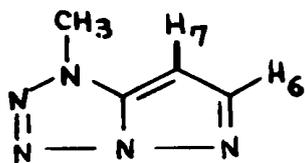


D'ailleurs des calculs CNDO/2 (Section I,F) donnent pour les ordres de liaison des deux tautomères  $P_{67}$  (7a) = 0.822 et  $P_{67}$  (7b) = 0.642.

Cette conclusion (2) est en contradiction avec le résultat obtenu à partir des moments dipolaires sur le dérivé C-méthylé en position 6 (produit 9 : prédominance du tautomère de structure 7b), car on peut supposer que le méthyle a un effet négligeable sur la position de l'équilibre.

A notre avis le raisonnement de REIMLINGER pêche d'avoir assimilé le noyau 7 à un pyrazole. Tout au long de ce Chapitre nous avons montré que dans les bicycles-5,5 le caractère aromatique est partiellement détruit (Appendice I), ce qui entraîne une augmentation des constantes de couplage.

Un résultat obtenu dans le Chapitre IV sur les pyrazolo [1,5-d] tétrazoles est intéressant à citer ici. Il concerne le produit suivant.



$$J_{67} = 2.4 \text{ Hz}$$

Sa constante de couplage est comparable à celle mesurée par REIMLINGER (2) et pourtant la structure est analogue à celle du tautomère 7b.

La synthèse du pyrazolo [3,2-c]-s-triazole 7 et de ses deux dérivés N-méthylés 13 et 14 devrait permettre d'appliquer les deux méthodes et de résoudre le problème. Vraisemblablement la méthylation de l'anion conjugué du produit 7 (Anion 12) doit conduire à un mélange des dérivés méthylés, tandis que la méthylation au moyen d'un nucléophile très dur,  $(\text{CH}_3)_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$  ou  $\text{CH}_3\text{FSO}_3$ , du dérivé acétylé 6 permettrait d'obtenir l'isomère 13 pur de structure sure. (Voir Schéma 1).

#### Partie expérimentale. Propriétés Spectroscopiques.

Le mode opératoire est en tout point identique à celui décrit pour la série méthylée. Les caractéristiques physiques et spectroscopiques des six nouveaux produits figurent dans le Tableau 1. (s = singulet, m = multiplet).

Si on compare les données spectroscopiques des différents produits du Tableau 1 avec celles des composés de la série méthylée (Chapitre II, Section II,B) on peut constater l'effet du groupe phényle en position 6 sur, dans le cas des triazolo triazépinones, les protons  $\text{CH}_2$  en 7 (déplacement vers hautes fréquences  $\sim 0.33$  dans le TFA et  $\sim 0.48$  dans le  $\text{DMSO-d}_6$ ). Aussi, ici, dans les solvants utilisés le seul tautomère présent est le *dihydro-7,8 9H-s-triazolo [4,3-b] 1,2,4 triazépinone-8*.

Pour les acétyl dérivés et les pyrazolo [3,2-c]-s-triazoles l'effet du phényle sur le proton  $\text{H}_7$  adjacent est de 0.55-0.59 vers les champs faibles.

1 - H. GEHLEN et R. DROHLA, *Arch. Pharm.* 303, 709 (1970).

2 - H. REIMLINGER et R. MERENYI, *Chem. Ber.* 103, 3284 (1970).

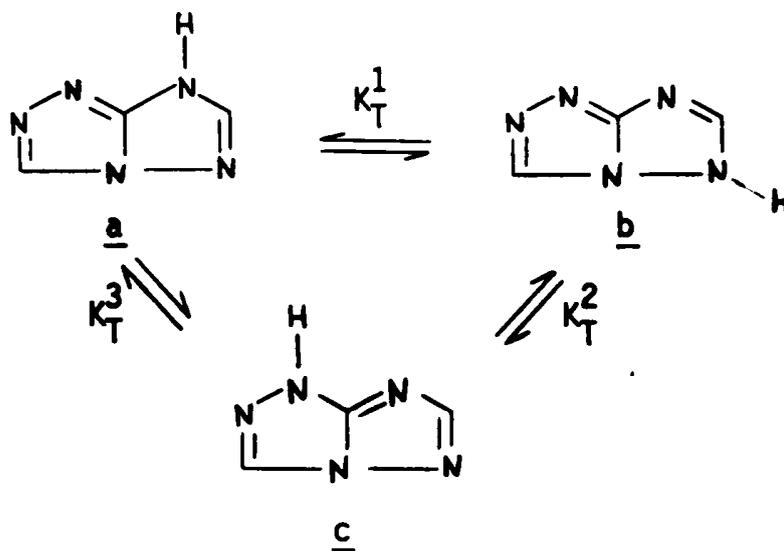
Tableau 1

Composé	Point de fusion	IR (KBr)	RMN ( en ppm)
<u>2a</u> R = H	280-282° (EtOH)	C=O : 1705 cm <sup>-1</sup>	Solvant : TFA CH <sub>2</sub> : 4.29 (s) H <sub>3</sub> : 9.42 (s) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> { 3H : 7.60 (m) 2H : 8.07 (m)
<u>2b</u> R = CH <sub>3</sub>	269-274° (EtOH)	C=O : 1715 cm <sup>-1</sup>	Solvant : DMSO-d <sub>6</sub> CH <sub>2</sub> : 4.01 (s) CH <sub>3</sub> : 2.45 (s) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> { 3H : 7.61 (m) 2H : 8.02 (m)
<u>3a</u> R = H	172-174° (CHCl <sub>3</sub> )	C=O : 1720 cm <sup>-1</sup>	Solvant : CDCl <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> : 2.63 (s) H <sub>7</sub> : 6.65 (s) H <sub>3</sub> : 8.23 (s) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> { 3H : 7.41 (m) 2H : 7.90 (m)
<u>3b</u> R = CH <sub>3</sub>	206-208° (CHCl <sub>3</sub> )	C=O : 1720 cm <sup>-1</sup>	Solvant : CDCl <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> : 2.61 (s) CH <sub>3</sub> : 2.68 (s) H <sub>7</sub> : 6.64 (s) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> { 3H : 7.43 (m) 2H : 7.90 (m)
<u>4a</u> R = H	223-226° (H <sub>2</sub> O)	—	Solvant : CD <sub>3</sub> OD H <sub>7</sub> : 6.14 (s) H <sub>3</sub> : 8.52 (s) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> { 3H : 7.39 (m) 2H : 7.84 (m)
<u>4b</u> R = CH <sub>3</sub>	228-233° (H <sub>2</sub> O)	—	Solvant : CD <sub>3</sub> OD H <sub>7</sub> : 6.11 (s) CH <sub>3</sub> : 2.60 (s) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> { 3H : 7.42 (m) 2H : 7.85 (m)

APPENDICE III : Calcul de la constante d'équilibre tautomère à partir des mesures de moments dipolaires électriques.

L'une des meilleurs méthodes d'étude quantitative des équilibres tautomères est celle qui consiste à comparer le moment dipolaire du mélange aux moments dipolaires des formes tautomères fixes.

Dans la présente thèse nous l'avons appliquée à l'étude de la tautomérie annulaire du s-triazolo [4,3-b]-s-triazole 4 (Section II,C).



$$K_T^1 = \frac{[a]}{[b]} \quad ; \quad K_T^2 = \frac{[b]}{[c]} \quad ; \quad K_T^3 = \frac{[a]}{[c]}$$

Ayant défini la constante d'équilibre comme un rapport entre les concentrations de deux tautomères en équilibre, si l'on appelle  $P_a$ ,  $P_b$  et  $P_c$  les propriétés des tautomères a, b, et c respectivement, et  $P_x$  la propriété "additive" expérimentale du mélange en équilibre on peut écrire :

$$P_x = [a] P_a + [b] P_b + [c] P_c$$

$$[a] + [b] + [c] = 1$$

Il est dans ces conditions impossible d'interpoler. On doit donc faire l'hypothèse que seulement deux tautomères sont présents en solution, par exemple a et b.

$$P_x = [a] P_a + [b] P_b$$

$$[a] + [b] = 1$$

$$K_T^1 = \frac{P_x - P_b}{P_a - P_x}$$

ou bien a et c :

$$P_x = [a] P_a + [c] P_c$$

$$[a] + [c] = 1.$$

$$K_T^2 = \frac{P_x - P_c}{P_a - P_x}$$

Dans le cas présent la propriété additive est le carré du moment dipolaire (1).

$$P = \mu^2$$

Le pourcentage du tautomère a sera donné par l'expression :

$$\% \underline{a} = \frac{100 K_T}{1 + K_T}$$

En étant donné que  $P_a$ ,  $P_b$  et  $P_c$  ne sont pas mesurables directement on peut faire l'hypothèse suivante :

$$P_a = P_a^{Me} ; P_b = P_b^{Me} ; P_c = P_c^{Me}$$

$P_a^{Me}$ ,  $P_b^{Me}$  et  $P_c^{Me}$  sont les valeurs calculées expérimentalement pour les dérivés N-méthylés correspondants.

Si l'on applique ces équations aux équilibres :



on obtient les résultats rassemblés dans le Tableau 18 (Section II,C).

Exemple :

Valeurs expérimentales pour :  $a \rightleftharpoons c$

$$P_x = 1.86^2 = 3.4596 \approx 3.46$$

$$P_a = 5.14^2 = 26.4196 \approx 26.42$$

$$P_c = 1.81^2 = 3.2761 \approx 3.28$$

$$K_T = \frac{22.96}{0.1835} = 125.12$$

$$\%C = \frac{100 K_T}{1 + K_T} = \frac{125.12}{126.12} = 99.2 \% \approx 99 \%$$

1 - J. KRAFT et S. WALKER "Physical Methods in Heterocyclic Chemistry",  
(A.R. KATRITZKY, Ed.), Academic Press, 1V, 237 (1971).

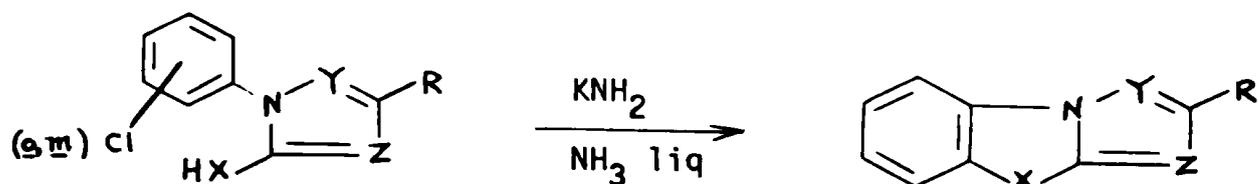
CHAPITRE III

ESSAIS DE SYNTHÈSE DE SYSTÈMES AZAPENTALENIQUES.  
REACTION DE L'AMINO-*s*-TRIAZOLE AVEC LES FLUORURES  
NITRO AROMATIQUES

I. INTRODUCTION.

En poursuivant nos recherches sur la préparation des azapentalènes aromatiques (1) nous avons essayé deux nouvelles méthodes :

A - La synthèse arynique : cette méthode a déjà été utilisée avec de bons résultats pour préparer le méthyl-2 pyrazolo [1,5-a] benzimidazole 1 (2), l'imidazo [2,1-b] benzothiazole 2 (3) et l'imidazo [2,1-b] benzoxazole 3 (4).



1 : X = NH, Y = N, Z = CH, R = Me

2 : X = S, Y = CH, Z = N; R = H

3 : X = O, Y = CH, Z = N, R = H

Nous l'avons appliquée à plusieurs chlorobenzènes *ortho* et *mé*ta substitués par des dérivés du pyrazole et de l'imidazole. (Schéma 1).

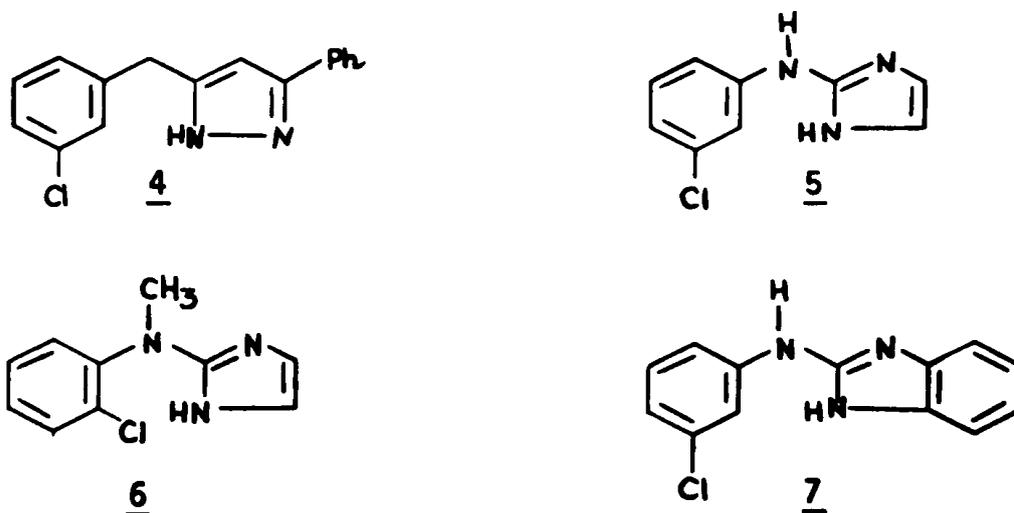
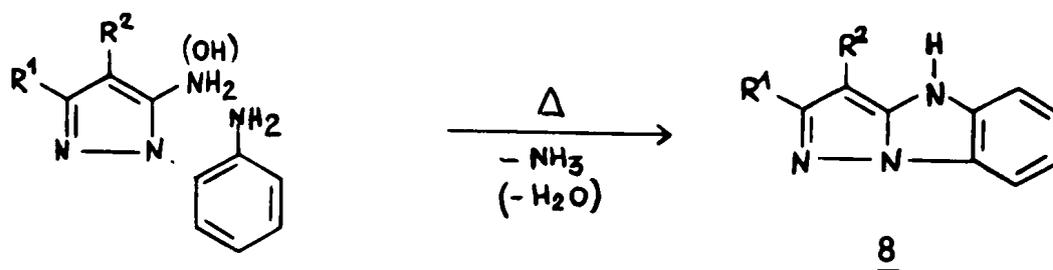


Schéma I.

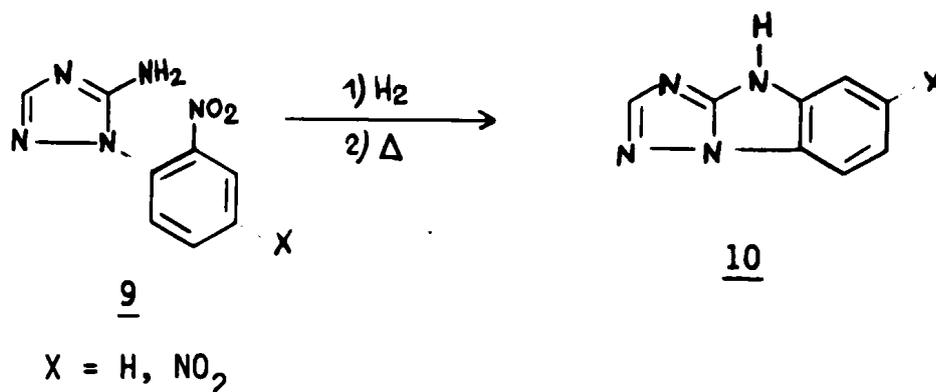
Cependant, dans les conditions expérimentales utilisées, amidure de potassium dans l'ammoniac liquide, on récupère toujours les produits de départ (70-80 %).

La préparation des composés 4 à 7, les caractéristiques physiques et les divers essais de cyclisation réalisés ont fait l'objet de mon D.E.A. (Juin 1971) et ont été postérieurement publiés (5).

B - La cyclisation d'une amine sur un atome de carbone électrophilique constitue une voie de synthèse qui a été appliquée à la préparation des pyrazolo [1,5-a] benzimidazoles 8 (2, 6 à 16).



Nous avons voulu préparer par cette méthode les s-triazolo [1,5-a] benzimidazoles 10 à partir des composés 9.



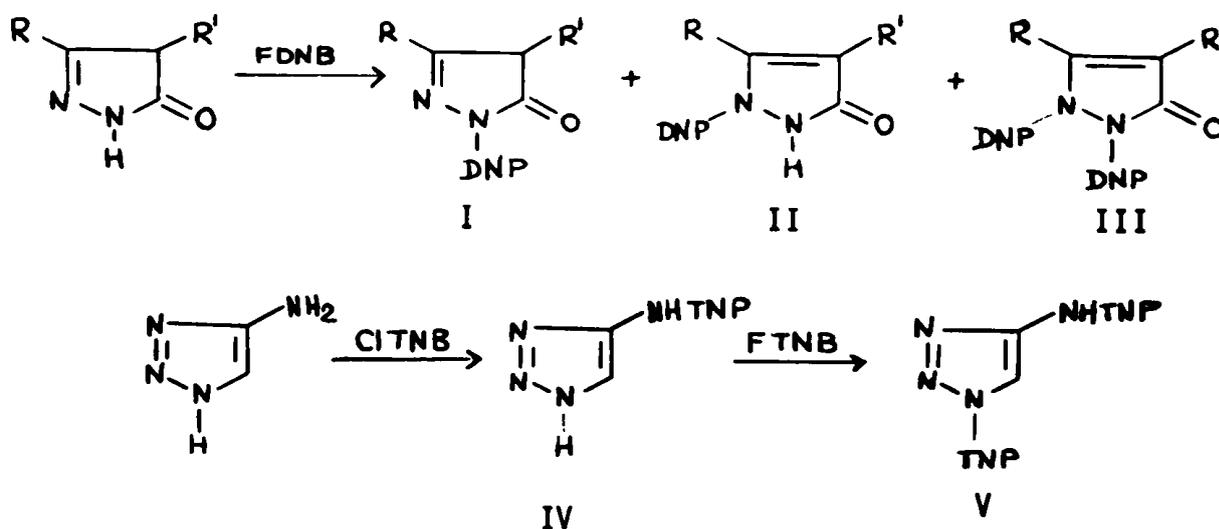
Nous avons donc étudié la réaction de l'amino-3 (5) triazole-1,2,4 11 avec le o-fluoronitro benzène (o-FNB) et le fluoro-1 dinitro-2,4 benzène (FDNB), afin d'identifier les différents dérivés formés et connaître l'orientation de l'arylation du composé 11.

## II. ARYLATION DE L'AMINO-s-TRIAZOLE 11.

La réaction des azoles avec les halogénonitro benzènes, en particulier le FDNB, a été très étudiée dans la littérature :

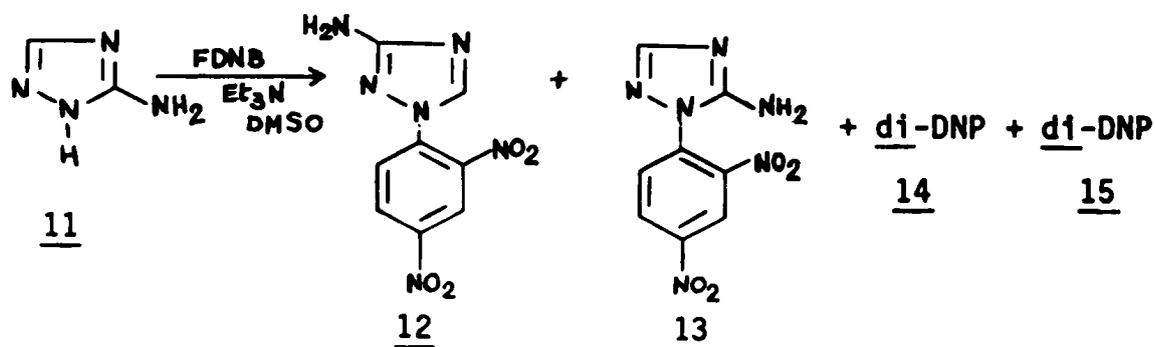
pyrazole (17 à 30), imidazole (19, 22, 23, 29 à 34), s-triazazole (19, 22, 23, 29, 30, 35 à 37), v-triazazole (30, 38,39), indole(29,40,41), indazole (19, 42, 43), benzimidazole (19, 22, 23, 29, 43 à 45), benzotriazole (19, 43, 46, 47), carbazole (29, 41, 48,49) e imidazo [4,5-b] pyridine (50).

Dans le cas des azoles C-substitués par un groupement OH, SH ou NH<sub>2</sub> capable de réagir avec les halogénures aromatiques, seulement l'action du FDNB sur les pyrazolones (51, 52) et la réaction du chlorure de pycrile (CITNB) avec l'amino-v-triazazole (53), ont été étudiées.

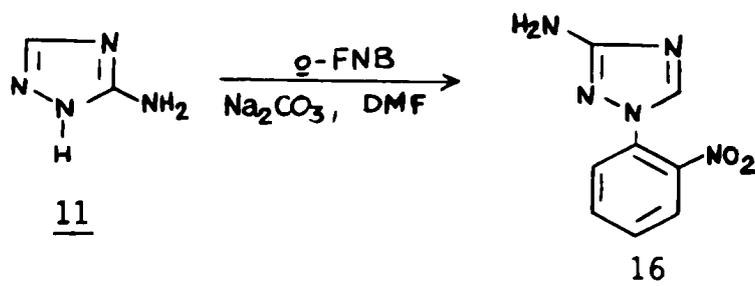


### A. Synthèse.

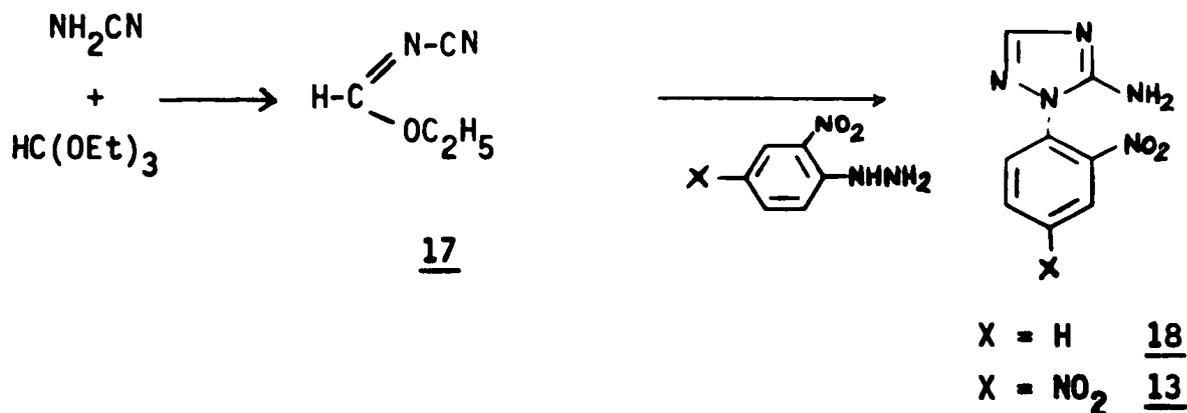
Quand on fait réagir l'amino-s-triazazole 11 en milieu basique avec le FDNB on obtient un mélange de quatre produits 12, 13, 14 et 15, qui ont été séparés par chromatographie liquide.



La réaction entre le o-FNB et l'amino-3(5) triazole-1,2,4 11 en présence d'une base conduit uniquement à l'obtention de l'(o-nitrophényl)-1 amino-3 triazole-1,2,4 16.



L'attribution des structures des dérivés 12, 13 et 16 a été réalisée en se basant sur l'analyse et les caractéristiques spectroscopiques. Pour le composé 13 on a comparé ses propriétés à celles d'un échantillon préparé par voie univoque : GOMPPER (54) avait signalé que par action de la phénylhydrazine sur l'éthoxyméthylèncyanamide 17 on obtenait le phényl-1 amino-5 triazole-1,2,4. Par application de cette méthode et en utilisant la dinitro-2,4 et l'o-nitrophénylhydrazine nous avons synthétisé les composés 13 et 18.



B. Propriétés spectroscopiques des dérivés nitroarylés.

En infrarouge la présence du groupe  $\text{NH}_2$  dans les composés 12, 13, 16 et 18 montre que le substituant aryle se trouve sur l'un des azotes du noyau hétérocyclique et non sur le groupement amino, exocyclique. D'autre part ces résultats confirment la prédominance du tautomère amino dans la série du s-triazole, comme nous l'avons déjà montré pour les dérivés N-méthylés (55). Pour les composés disubstitués la présence d'une seule bande dans la région de  $3.300 \text{ cm}^{-1}$  ne nous permet pas d'affirmer s'il s'agit d'un groupement NH amino ou imino.

Tableau 1

Bandes d'absorption en infrarouge des groupes  $\text{NH}_2$  et NH ( $\text{cm}^{-1}$ )

Composé	<u>12</u>	<u>13</u>	<u>14</u>	<u>15</u>	<u>16</u>	<u>18</u>
Vibration	$\text{NH}_2$ as      s	$\text{NH}_2$ as      s	NH	NH	$\text{NH}_2$ as      s	$\text{NH}_2$ as      s
KBr	3458   3300	3425   3295	3290	3320	3360   3330   3220	3400   3318
$\text{CCl}_4$	(*)	(*)	(*)	(*)	3500      3410 (**)	3470   3385 (**)

\* Insoluble dans  $\text{CCl}_4$

\*\* Solution saturée, cuves NaCl 1 cm ; ces valeurs obéissent à la relation de BELLAMY - WILLIAMS (56) caractéristique des amines primaires :  $s = 345.5 - 0.876 \text{ as}$

Les spectres RMN des différents composés ont été effectués dans le  $\text{DMSO-d}_6$  (Tableau 2) à 60 MHz et à température ambiante ( $32^\circ\text{C}$ ), sauf pour les produits 14 et 15 qui ont été enregistrés sur un appareil à 100 MHz à cause de la complexité du spectre et à  $80^\circ\text{C}$  pour augmenter la solubilité.

Tableau 2

Déplacements chimiques en ppm (TMS, référence interne)

Composé	H <sup>H</sup> triazol	$\delta$	NH ou NH <sub>2</sub>	H <sub>3</sub> ' (*)	H <sub>5</sub> ' (*)	H <sub>6</sub> ' (*)
<u>12</u>	8.95	0.39	6.05	8.91	8.70	8.20
<u>13</u>	7.71	0.65	6.91	8.94	8.71	8.11
<u>14</u>	9.14	-	10.25	8.92	8.71	8.31
				8.92	8.41	8.41
<u>15</u>	8.45	-	-	8.94	8.72	8.12
				8.76	8.59	8.24
<u>16</u>	8.65	0.43	5.73	7.50 à 8.15		
<u>18</u>	7.60	0.63	6.55	7.65 à 8.25		

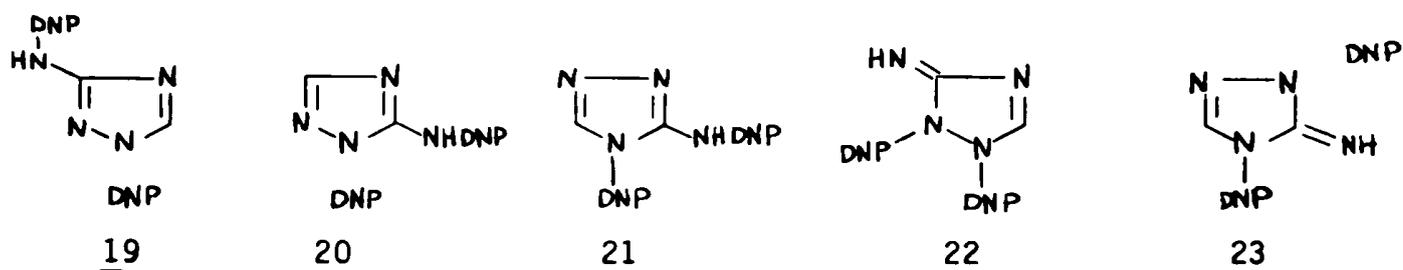
(\*) Pour le système DNP  $J_{3,5} \sim 2.5$  Hz et  $J_{5,6} \sim 9$  Hz.

Les valeurs indiquent l'effet du groupe amino sur le proton triazolique, elles ont été calculées en comparant les déplacements chimiques des produits du Tableau 2 avec ceux du (dinitro-2',4' phényl)-1 triazole-1,2,4 H<sub>3</sub> : 8.80 et H<sub>5</sub> : 9.56 ppm (35) et ceux de l'(o-nitrophényl)-1 triazole -1,2,4 H<sub>3</sub> : 8.23 et H<sub>5</sub> : 9.08 ppm (\*) dans le même solvant. L'effet du groupement amino est plus important sur le proton H<sub>3</sub> ( $\sim 0.65$  ppm) que sur le proton H<sub>5</sub> ( $\sim 0.40$  ppm). Dans le cas des dérivés méthylés nous avons trouvé un effet moyen de 0.55

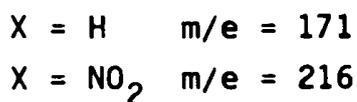
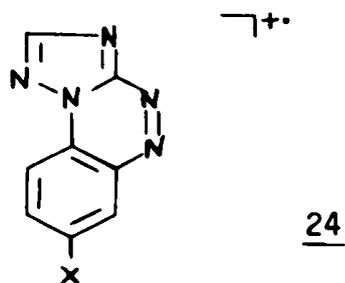
(\*) Ce produit a été préparé par KAUER (37), mais le spectre RMN n'ayant pas été publié, nous avons donc synthétisé le produit et enregistré le spectre dans le DMSO-d<sub>6</sub> : protons du groupement nitroaryle 7.6-8.2 ppm (multiplet).

ppm (55). De même, on observe que le signal du groupement amino apparaît à des fréquences plus élevées ( $\sim 0.85$  ppm) pour les amino-5 13 et 18 que pour les amino-3, 12 et 16, en accord avec les résultats obtenus en série N-méthylée [ $\sim 0.95$  ppm (55)]. Ce fait est assez général pour qu'il puisse être utilisé comme critère pour différencier les amino-3 des amino-5 triazoles-1,2,4.

Dans les dérivés disubstitués 14 et 15 on constate en plus du proton triazolique la présence de deux systèmes DNP, l'un très semblable à celui que l'on observe pour les produits mono-substitués 12 et 13. Cependant il ne nous a pas été possible d'attribuer aux composés 14 et 15 l'une des cinq structures suivantes :

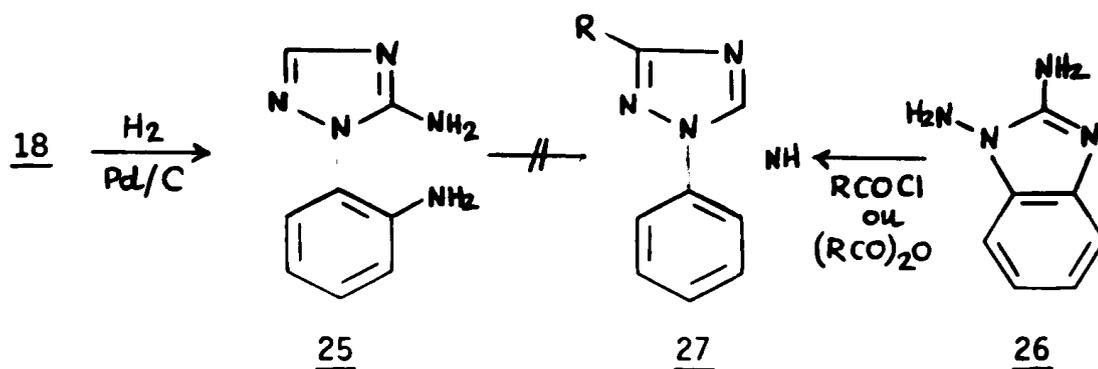


En spectrométrie de masse tous les dérivés nitrophénylés présentent un pic moléculaire d'intensité relative entre 70-80 %, qui confirme leur stabilité. Les fragmentations du noyau triazolique que nous avons signalées pour les dérivés N-méthylés (55) n'interviennent pas dans ce cas. Seuls les isomères amino-5 13 et 18 présentent une fragmentation à M-34 que l'on peut attribuer à une structure tricyclique 24.



### III. ESSAIS DE CYCLISATION.

L'hydrogénation catalytique (57) du composé 18 conduit à l'(o-amino-phényl)-1 amino-5 triazole-1,2,4 25, produit que nous avons essayé de cycliser selon les méthodes indiquées pour le pyrazolo [1,5-a] benzimidazole (2, 6 à 16) avec des résultats négatifs. Récemment HO et DAY (58) sont arrivés à préparer le système s-triazolo [1,5-a] benzimidazole 27 par réaction du diamino-1,2 benzimidazole 26 avec des chlorures ou des anhydrides d'acides carboxyliques.



#### IV. PARTIE EXPERIMENTALE.

Les spectres RMN ont été enregistrés sur des appareils Varian T-60 et HA-100 de l'Université de Montpellier. Les spectres IR avec un appareil Perkin-Elmer 457 du Département de Chimie Organique de la Faculté des Sciences de Barcelona.

Les spectres de masses ont été réalisés à 70 eV par introduction directe (température de la source entre 180° et 200°C), avec des appareils JEOL JMS-D100 et AEI MS 902S.

Les analyses ont été réalisées par le Patronato "Juan de la CIERVA" (Barcelona). Tous les produits décrits ont donné des résultats corrects en micro-analyse. Les points de fusion non corrigés ont été déterminés dans des capillaires.

##### - Réaction du FDNB avec l'amino-s-triazole 11.

On dissout, sous agitation, 9.3 g de FDNB (0.05 moles) dans la plus petite quantité possible de diméthyl sulfoxyde et on ajoute goutte à goutte 7 ml de triéthylamine (0.05 moles), à une température entre 0° et -5°C. Ensuite on additionne lentement 4.2 g (0.05 moles) d'amino-s-triazole 11. Le mélange réactionnel est agité encore cinq minutes à 0°C, puis on verse de l'eau froide.

Le résidu visqueux insoluble (Rdt global 80 %) est traité avec 200 ml d'éthanol à ébullition. Le produit insoluble est le dérivé 14, F = 255-7°C (déc), 1.8 g.

Après évaporation de la solution on chromatographie 1 g du mélange des produits sur une colonne de silice Merck (0.05-0.2 mm). Avec du benzène, on élue le FDNB qui n'a pas réagi. En utilisant un mélange chloroforme/acétone (6/4)

on obtient quatre fractions principales identifiées par chromatographie en couche mince support : silice Merck 60F<sub>254</sub> ; éluant : chloroforme/acétone (6/4).

Fraction 1. di-DNP 14, F = 255-7° (déc). R<sub>f</sub> (chloroforme/acétone : 1:1) = 0.53 ; 20 mg.

Fraction 2. di-DNP 15, F = 190° (déc). R<sub>f</sub> (chloroforme/acétone 1:1) = 0.45 ; 238 mg.

Fraction 3. DNP-1 amino-3 triazole-1,2,4 12, F = 210° (déc) / R<sub>f</sub> (chloroforme/acétone 1:1) = 0.21 ; 319 mg.

Fraction 4. DNP-1 amino-5 triazole-1,2,4 13, F = 230° (déc) .R<sub>f</sub> (chloroforme/acétone 1:1) = 0.10 ; 346 mg.

On élue avec l'acétone l'amino-s-triazole 11 qui n'a pas réagi.

- Réaction de l'o-FNB avec l'amino-s-triazole 11.

Un mélange de 4.2 g (0.05 moles) d'amino-s-triazole, 7 g (0.05 moles) d'o-FNB, 25 ml de N,N-diméthylformamide et 5.3 g (0.05 moles) de carbonate de sodium, est chauffé à reflux pendant 15 h, sous agitation. Le produit obtenu est versé sur de la glace et le solide insoluble est filtré : (o-nitrophényl)-1 amino-3 triazole-1,2,4 16, F = 160° (déc) (EtOH abs), Rdt = 40 %, R<sub>f</sub> (chloroforme/acétone 1:1) = 0.18

Quand on fait réagir pendant 24 h à température ambiante l'o-FNB avec l'amino-s-triazole dans les conditions utilisées pour le FDNB (voir précédemment), on récupère totalement les produits de départ.

- DNP-1 amino-5 triazole-1,2,4 13 et (o-nitrophényl)-1 amino-5 triazole-1,2,4 18

Ces produits ont été préparés selon la méthode de GOMPPER (54) par action de la dinitro-2,4 et de l'o-nitrophénylhydrazine sur l'éthoxyméthylène cyanamide 17. Il faut signaler que si l'on effectue la réaction entre l'orthoformiate d'éthyle et la cyanamide, H<sub>2</sub>NCN, en présence d'anhydride acétique comme HUFFMAN et SCHAEFER (59) l'ont indiqué, la formation de 17 a lieu avec un rendement très faible, contrairement à ce qu'affirment ces auteurs (59). Le DNP-1 amino-5 triazole-1,2,4 13 synthétisé est identique au produit décrit dans l'arylation de l'amino-s-triazole.

L'(o-nitrophényl)-1 amino-5 triazole-1,2,4 18 préparé, fond à 159-161°C. R<sub>f</sub> (chloroforme/acétone 1:1) = 0.90

- (o-aminophényl)-1 amino-5 triazole-1,2,4 25.

Le dérivé 18 est dissout dans l'éthanol et hydrogéné en présence de Pd-C à la pression atmosphérique pendant 4 h (57). Après évaporation du solvant, on ajoute de l'eau et on extrait à l'éther la diamine 25, F = 145° (CHCl<sub>3</sub>), Rdt = 95 %.

Spectrométrie de masse : M<sup>+</sup> = 175.

RMN (CDCl<sub>3</sub>). H<sub>3</sub> : 7.60 ; NH<sub>2</sub>-5 : 5.46 ; NH<sub>2</sub>-2' : 4.16 ; protons aromatiques : deux multiplets centrés à 6.76 (2H) et 7.20 (2H).

- Essais de cyclisation de l'(o-aminophényl)-1 amino-5 triazole-1,2,4 25.

On a réalisé trois essais de cyclisation :

- 1 - On chauffe à 110°C pendant 2 h dans l'acide sulfurique à 20 % la diamine 25 et après neutralisation à la soude aqueuse on extrait à l'éther et on récupère le produit de départ.
- 2 - Avec de l'acide sulfurique à 40% pendant 3 h à 120°C on récupère aussi le produit de départ, mais accompagné d'une substance non identifiée, dont la masse ne correspond pas à celle du produit cyclisé 27 (R = H).
- 3 - Le chauffage à 200° du composé 25 dans l'éthylèneglycol pendant 48 h conduit aussi au produit de départ.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - R.M. CLARAMUNT, J. ELGUERO et A.J.H. SUMMERS, "Aromatic Azapentalènes" (en préparation).
- 2 - S. MIGNONAC-MONDON, J. ELGUERO et R. LAZARO, *C.R. Acad. Sci. Ser. C.* 276, 1533 (1973).
- 3 - H. OGURA et T. ITOH, *Chem. Pharm. Bull.* 18, 1981 (1970).
- 4 - H. OGURA, T. ITOH et S. SUGIMOTO, *Chem. Pharm. Bull.* 18, 2204 (1970).
- 5 - R.M. CLARAMUNT, R. GRANADOS et M.C. REPOLLES, *An. Quim.*, 71, 206 (1975).
- 6 - K.H. MENZEL, O. WAHL et W. PELZ, *Brevet Belge* 579, 898 (1959).
- 7 - O. WAHL et K.H. MENZEL, *Brevet Allemand* 1, 099, 349 (1961).
- 8 - K. LOEFFLER et K.H. MENZEL, *Brevet Belge* 621, 241 (1962).
- 9 - G. SCHAUM et K.H. MENZEL, *Brevet Allemand*, 1, 158, 836 (1963).
- 10 - K.H. MENZEL et R. PUETTER, *Brevet Belge* 643, 802 (1964).
- 11 - K.H. MENZEL, *Brevet Belge* 658, 107 (1965).
- 12 - KONISHIROKU PHOTO INDUSTRY, *Brevet Anglais* 1,241,069 (1971) ; *Ibid. Brevet Japonais* 7,110,068 (1971).
- 13 - BAYER A.-G., *Brevets Belges* 626, 394 (1963) ; 635,490 (1963) ; 642, 347 (1964).
- 14 - BAYER A.-G., *Brevets Allemands* 1,178,075 (1964) ; 1,234,891 (1967).
- 15 - BAYER A.-G., *Brevets Anglais* 927,614 (1963) ; 951,113 (1964).
- 16 - BAYER A.-G., *Brevet Français* M 3709 (1966).
- 17 - J. ELGUERO et R. JACQUIER, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 474 et 1445 (1959).
- 18 - H. REIMLINGER et J.F.M. OTH, *Chem. Ber.* 97, 331 (1964).
- 19 - J.F.K. WILSHIRE, *Aust. J. Chem.* 19, 1935 (1966).

- 20 - J. ELGUERO, G. GUIRAUD et R. JACQUIER, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 619 (1966).
- 21 - R. JACQUIER, C. PETRUS et F. PETRUS, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2977 (1966).
- 22 - J.F.K. WILSHIRE, *Aust. J. Chem.* 20, 1663 (1967).
- 23 - J.F.K. WILSHIRE, *Aust. J. Chem.* 20, 2269 (1967).
- 24 - L. BARDOU, J. ELGUERO et R. JACQUIER, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 289 (1967).
- 25 - R. JACQUIER et G. MAURY, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 316 (1967).
- 26 - J. ELGUERO, G. GUIRAUD, R. JACQUIER et H.C.N. TIEN DUC *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 328 (1967).
- 27 - J. ELGUERO et R. JACQUIER *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2832 (1966).
- 28 - J. ELGUERO, R. GELIN, S. GELIN et G. TARRAGO, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 231 (1970).
- 29 - M.A. KHAN et J.B. POLYA, *J. Chem. Soc. C*, 85, (1970).
- 30 - M.A. KHAN et B.M. LYNCH, Communication personnelle. Nous remercions le Professeur LYNCH de nous avoir envoyé ses résultats sur l'action du FDNB sur plusieurs triazoles.
- 31 - H. ZAHN et H. PFANMULLER, *Biochem. Z.* 330, 97 (1958).
- 32 - J.L. IMBACH et R. JACQUIER, *C.R. Acad. Sci.* 257, 2683 (1963).
- 33 - A.M. SIMONOV, A.D. GARNOVSKII, Yu. N. SHEINKER, B.I. KHRISTICH et S.S. TROFIMOVA, *J. Gen. Chem. (URSS)*, 33, 565 (1963).
- 34 - A.F. POZHARSKII, *J. Gen. Chem (URSS)*, 34, 632 (1964).
- 35 - R. JACQUIER, M.L. ROUMESTANT et P. VIALLEFONT, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2634 (1967).
- 36 - M.D. COBURN et T.E. JACKSON, *J. Het. Chem.* 5, 199 (1968).
- 37 - J.C. KAVER, *Brevet Américain* 3.489.761 (1970).
- 38 - J. ELGUERO, E. GONZALEZ et R. JACQUIER, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2998 (1967).
- 39 - R.A. CARBONI, J.C. KAVER, W.R. HATCHARD et R.J. HARDER, *J. Amer. Chem. Soc.* 89, 2926 (1967).

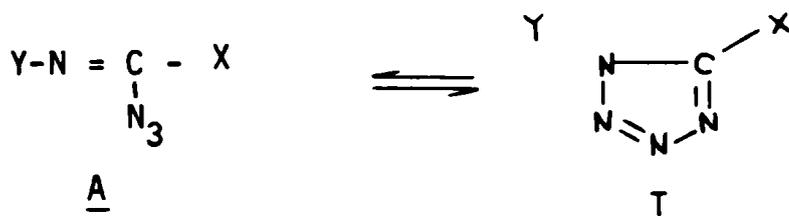
- 40 - W. TREIBS et M. WAHREN, *Chem. Ber.* 94, 2142 (1961).
- 41 - J. ELGUERO et R. JACQUIER, *An. Quim.* 63, 905 (1967).
- 42 - K. AUWERS et H.G. ALLARDT, *Liebigs Ann. Chem.* 438, 1 (1924).
- 43 - J. ELGUERO, A. FRUCHIER et R. JACQUIER, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2619 (1967).
- 44 - A.M. SIMONOV et N.D. VITKEVITVH, *J. Gen. Chem. (URSS)*, 29, 2369 (1959).
- 45 - A.M. SIMONOV, N.D. VITKEVICH et S. Ya ZHELTONOZHKO, *J. Gen Chem. (URSS)*, 30, 2667 (1960).
- 46 - R.A. CARBONI, J.C. KAUER, J.E. CASTLE et H.E. SIMMONS, *J. Amer. Chem. Soc.* 89, 2618 (1967).
- 47 - M. KAMEL, M.I. ALI et M.M. KAMEL, *Tetrahedron* 23, 2863 (1967).
- 48 - M.C. NELMES et S.H. TUCKER, *J. Chem. Soc.*, 1523 (1933).
- 49 - H.G. DUNLOP, T.F. MACRAE et S.H. TUCKER, *J. Chem. Soc.*, 1672 (1934).
- 50 - J. ELGUERO, A. FRUCHIER et S. MIGNONAC-MONDON, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2916 (1972).
- 51 - J. ELGUERO, G. GUIRAUD, R. JACQUIER et G. TARRAGO, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 775 (1966).
- 52 - J. ELGUERO, G. GUIRAUD, R. JACQUIER et G. TARRAGO, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 5019 (1968).
- 53 - P.N. NEWMAN, *J. Her. Chem.*, 7, 1159 (1970).
- 54 - R. GOMPPER, H.E. NOPPEL et H. SCHAEFER, *Angew. Chem.* 75, 918 (1963).
- 55 - J.L. BARASCUT, R.M. CLARAMUNT et J. ELGUERO, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1849 (1973).
- 56 - L.J. BELLAMY et R.L. WILLIAMS, *J. Chem. Soc.*, 2753 (1956).
- 57 - P. BOUCHET, C. COQUELET, G. JONCHERAY et J. ELGUERO, *Synthetic Comm.* 4, 57 (1974).
- 58 - R. I-Fu. HO et A.R. DAY, *J. Org. Chem.* 38, 3084 (1973).
- 59 - K.R. HUFFMAN et F.C. SCHAEFER, *J. Org. Chem.*, 28, 1816, (1963).

CHAPITRE IV

LE PROBLEME DE L'ISOMERIE AZIDE  $\rightleftharpoons$  TETRAZOLE

I. INTRODUCTION.

La transformation des azidoimines de structure générale A en tétrazoles T a été successivement considérée comme : a) un cas d'isomérisie cycléchaîne (1) ; b) un exemple de cycloaddition dipolaire-1,5 (2) ; c) une réaction électrocyclique (3) ; et d) un cas de tautomérie ou d'isomérisie de valence.



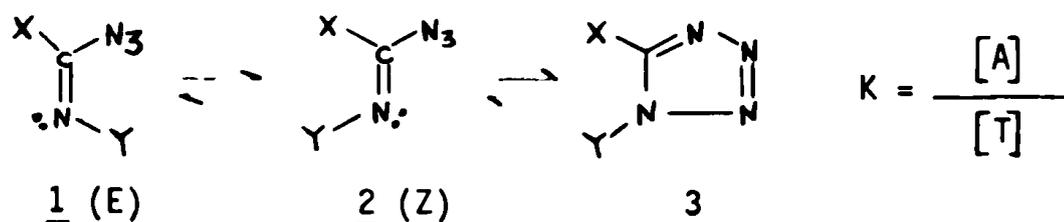
Toutes ces définitions sont dans une certaine mesure équivalentes, et dans la suite de la discussion, nous utiliserons le terme d'isomérisie de valence\* pour désigner cet équilibre azide  $\rightleftharpoons$  tétrazole. A propos de la structure du groupement azide signalons que dans le cas de la méthyl azide dans l'état fondamental, la forme a, dans laquelle le groupement azido est disposé linéairement (5), est la plus favorisée énergétiquement, mais, en accord avec les calculs théoriques MO la différence d'énergie entre la forme linéaire a et la forme pliée b n'est pas très importante (6). Dans le premier état excité, par contre, la forme b est la plus favorisée (7).



\* La réorganisation n'implique que le système électronique (modification des angles et distances interatomiques).

## II. COMPOSES ACYCLIQUES.

Dans le cas des composés acycliques HEGARTY a montré (8) que la cyclisation de l'azidoimine 1 passe par l'isomérisation E/Z de la double liaison C = N, seul l'isomère 2 dont le doublet est disposé favorablement se cyclise.



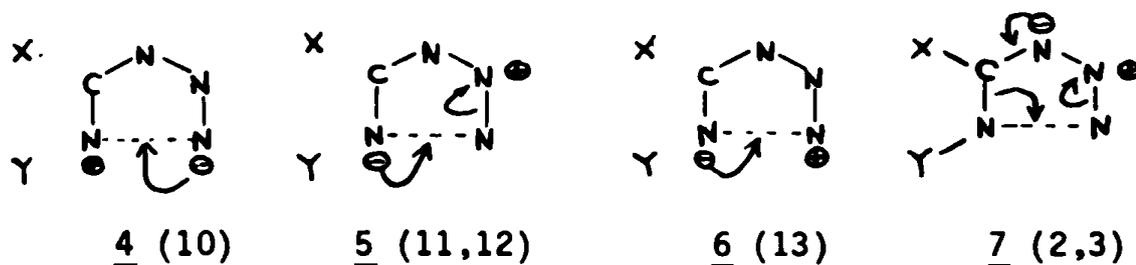
En ce qui concerne l'influence de X et Y sur la position de l'équilibre, les résultats de la littérature (9) montrent que :

- Quand X et Y sont respectivement un hydrogène ou un carbone soit  $sp^2$  pour un phényle ou  $sp^3$  pour un méthyle l'équilibre est totalement déplacé vers la forme tétrazole 3 ; aucune méthode spectroscopique ne détecte de forme azide 2. On peut en conclure que la constante d'équilibre K est de l'ordre de 0.01. Il en est de même pour les anions du tétrazole ( $Y = \theta$ ).

- Si Y est un hydrogène ou un carbone ( $Y = H, R, Ar$ ) la nature de X n'a pas d'effet mesurable sur la constante d'équilibre.

- Enfin la nature de Y a un effet déterminant sur la position de l'équilibre : pour  $Y = OH, OMe, OCOPh$ , on peut isoler les deux formes, 1 (ou 2), et 3 ; pour  $Y = NH_2$  la position n'est pas connue ; pour  $Y = N = CH-Ph, N = C(N_3)Ph$ , on peut isoler les azides 1, mais elles se cyclisent en tétrazoles 3 avec le temps.

Des études sur l'isomérisation azide 1 (ou 2)  $\rightleftharpoons$  tétrazole 3, ont conduit à différentes représentations de l'état de transition.



Une étude "*ab initio*" (14) de l'isomérisation de l'azide en tétrazole ( $X = Y = H$ ) a permis de préciser le mécanisme de cette réaction en phase gazeuse et au zéro absolu, en apportant des informations sur les caractéristiques de l'état de transition et sur la réorganisation électronique le long du chemin de réaction (Schéma 1).

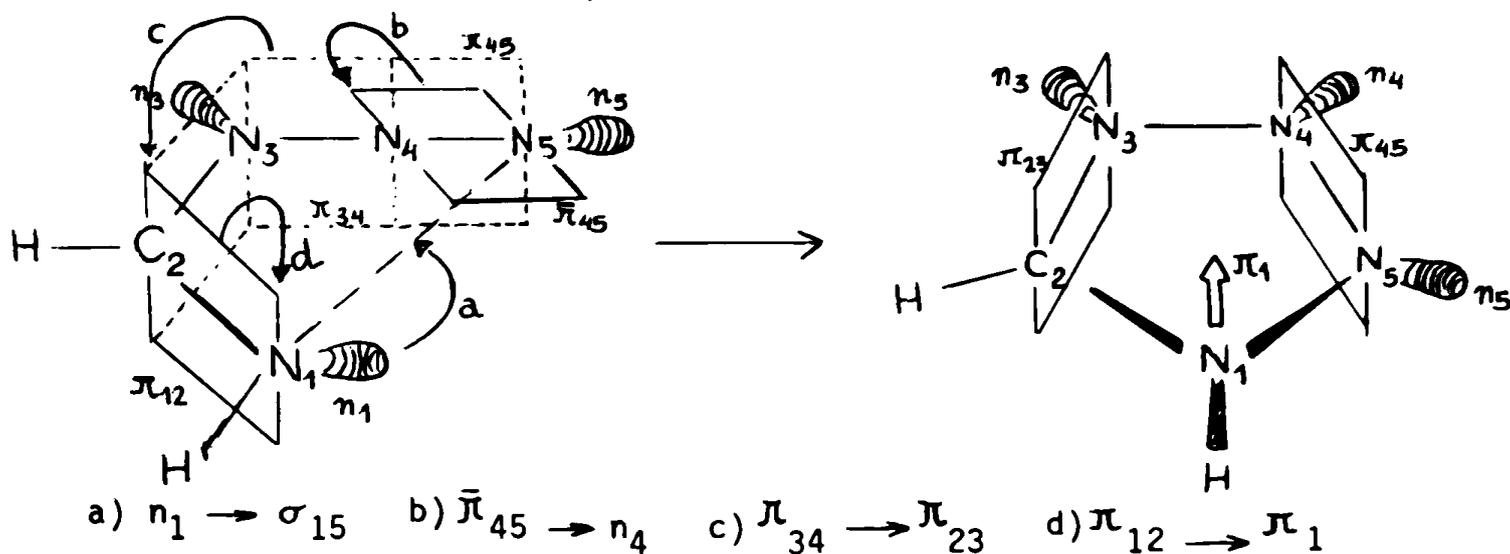


Schéma I

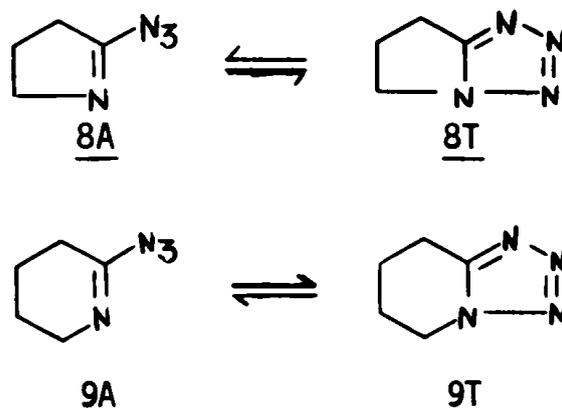
Les auteurs (14) ont constaté que la formation du complexe activé résulte d'un déplacement de la paire d'électrons libres de  $N_1$  vers l'atome  $N_5$ . Parallèlement, on observe l'apparition d'un doublet libre sur  $N_4$ . Par contre le système  $\pi$  n'est pratiquement pas altéré, on peut remarquer que l'état de transition ressemble à l'azide (réactant like).

Après l'état de transition tous les paramètres géométriques évoluent vers les valeurs observées dans le tétrazole. On observe alors successivement la formation de la liaison  $C_2-N_3$ , puis celle du doublet libre de l'atome d'azote  $N_1$ . Il faut souligner le rôle essentiel de la paire d'électrons libre  $n_1$  qui permet la formation de la liaison  $\sigma_{15}$  sans nécessité de faire tourner le système  $\pi_{12}$ .

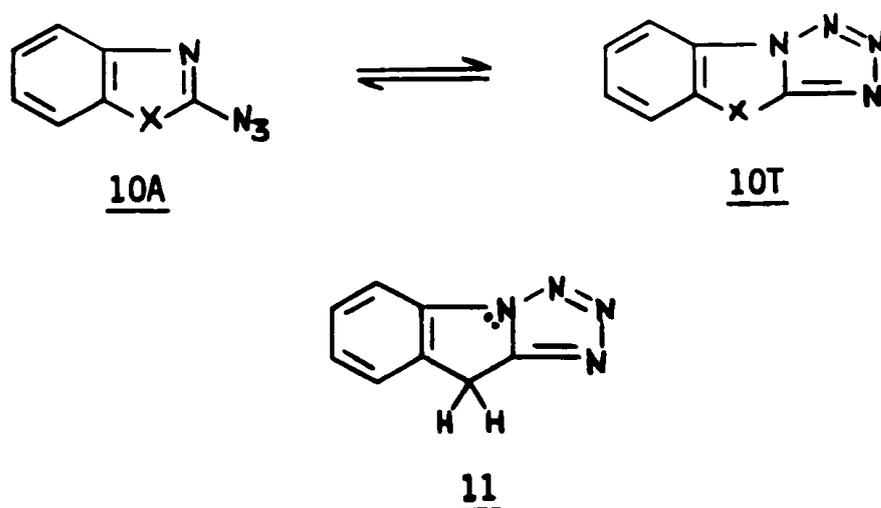
### III. COMPOSES BICYCLIQUES 6,5 ET 5,5.

Quatre mises au point (11, 15, 16, 17) concernant l'étude de l'isomérisation azide  $\rightleftharpoons$  tétrazole dans le cas des azides hétérocycliques ont paru récemment. En conséquence ce n'est que brièvement que nous aborderons ce problème.

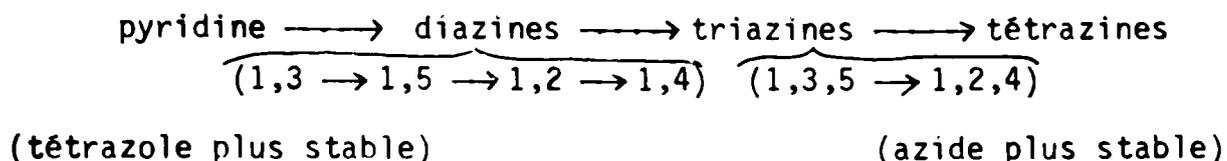
La position de l'équilibre dépend fondamentalement de la taille du cycle : les azides des hétérocycles pentagonaux existent presque toujours sous la forme ouverte 8A et celles des hétérocycles à six chaînons sous la forme tétrazole 9T.



Dans le cas des composés 8 la nature de l'hétéroatome qui contribue par un doublet au système  $\pi$  joue un rôle très important sur la position de l'équilibre 8A  $\rightleftharpoons$  8T, comme le signalèrent REYNOLDS et coll (10) en 1959. Par exemple dans la série des benzazoles-1,3 10, l'isomère tétrazole 10T est stable si X = S ou Se, tandis que l'azide 10A prédomine quand X = NH, O ou SO<sub>2</sub>. Quand X = CH<sub>2</sub> le tétrazole 11 est stable, mais il n'est pas aromatique (18).



Le rôle des substituants est similaire pour les deux types de composés 8 et 9. En général les substituants accepteurs d'électrons stabilisent la forma azide A et les donneurs la tétrazole T (19). L'influence des atomes d'azote pyridiniques (assimilables à des groupements nitro) a été très étudiée dans la série des azido-azines (11,15) et on obtient le classement suivant :



Dans la série des azido-azoles cet effet a été très rarement étudié.

L'état de l'échantillon, solide ou en solution, et dans ce dernier cas la nature du solvant ont aussi une grande importance sur l'équilibre. Généralement à l'état solide la structure tétrazolique est favorisée (20, 21, 22). Les solvants polaires et basiques stabilisent aussi la forme tétrazole (23, 24, 25). Par exemple, dans le cas du thiazole 12, l'emploi du tétrachlorure de carbone et de l'acide trifluoroacétique déplace complètement l'équilibre vers la forme azide 12A (25)



Enfin et en accord avec le fait que l'ouverture du noyau tétrazolique s'accompagne d'une augmentation d'entropie ( $\Delta S$  10 u.e.) (15), les structures cycliques sont plus stables à basse température (21,26).

Puisque, d'après la littérature (11, 15 à 17) le nombre de résultats connus sur l'isomérisation azide  $\rightleftharpoons$  tétrazole dans la série des azido azoles 8 est beaucoup plus faible que pour les azido-azines 9, nous nous sommes proposés dans la dernière partie de notre travail d'étudier quelques azides des cycles pentagonaux aromatiques (Chapitre V) afin d'aborder l'isomérisation azido/tétrazole d'une façon plus complète.

#### IV. METHODES PHYSICO-CHIMIQUES UTILISEES.

Les principales méthodes utilisées pour l'étude de l'équilibre azide  $\rightleftharpoons$  tétrazole sont :

- L'Ultraviolet : La valeur de ce critère est assez limitée car l'absorption des azides hétéro-cycliques est en général peu intense et même quelquefois inobservable (10, 27).
- L'Infrarouge : Les azides présentent une bande d'absorption très intense vers  $2160-2090\text{ cm}^{-1}$  qui correspond à la vibration de valence asymétrique,  $\nu_{as}N_3$ , parfois dédoublée par résonance de FERMI (28). La bande de vibration de valence symétrique  $\nu_s N_3$  est moins intense et apparaît entre  $1340-1180\text{ cm}^{-1}$  (29,30). Les tétrazoles sont transparents dans la région  $2160-2090\text{ cm}^{-1}$  et on leur attribue certaines vibrations vers  $1110-1000\text{ cm}^{-1}$  (jusqu'à trois bandes),  $763-758\text{ cm}^{-1}$  et  $741-735\text{ cm}^{-1}$  (21, 31). Les plus caractéristiques sont celles qui apparaissent à  $1110-1000\text{ cm}^{-1}$  (32), mais ces régions sont peu utiles pour établir un diagnostic.
- La Résonance Magnétique Nucléaire: Ce critère est valable soit quand on travaille avec un mélange de formes tautomères (déplacements chimiques différents) soit dans le cas où la transformation en tétrazole provoque une perte de symétrie (azide  $C_{2v}$ , tétrazole  $C_s$ ). En ces circonstances, il est possible de déterminer avec précision les pourcentages des deux formes, ainsi que les paramètres thermodynamiques de l'équilibre.

Cependant, dans la plupart des exemples connus, la présence ou l'absence de bandes azides en infrarouge à  $2160-2090\text{ cm}^{-1}$  constitue le critère fondamental.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 - N.B. SMIRNOVA, I. Ya. POSTOVSKII, N.N. VERESHCHAGINA, I.B. LUNDINA et I.I. MUDRETSOVA, *Khim. Geterotsikl. Soedin* 4, 167 (1968).
- 2 - H. REIMLINGER, *Chem. Ber.* 103, 1900 (1970).
- 3 - J. ELGUERO, *Bull. Soc. Chim. France*, 1925 (1971).
- 4 - F.L. SCOTT, D.A. CRONIN et J.K. O'HALLORAN, *J. Chem. Soc. C.*, 2769 (1971).
- 5 - R.L. LIVINGSTON et C.N.R. RAO, *J. Phys. Chem.*, 64, 756 (1960).
- 6 - J.D. ROBERTS, *Chem. Ber.* 94, 273 (1961).
- 7 - F.D. LEWIS et W.H. SAUNDERS Jr., *J. Amer. Chem. Soc.*, 90, 7033 (1968).
- 8 - A.F. HEGARTY, Communication personnelle.
- 9 - W. LWOWSKI, "The Chemistry of the Azido Group", (S. PATAT, Ed.), Interscience Publishers, Chapitre 9 (1971).
- 10 - G.A. REYNOLDS, J.A. VAN ALLAN et J.F. TINKER, *J. Org. Chem.* 24, 1205 (1959).
- 11 - M. TISLER, *Synthesis*, 123 (1973).
- 12 - L.F. AVRAMENKO, V. Ya. POCHINOK et Yu. S. ROZUM, *J. Gen. Chem. (USSR)*, 33 968 (1963).
- 13 - R.A. HENRY, W.G. FINNEGAN et E. LIEBER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 77, 2264 (1955).
- 14 - L.A. BURKE, J. ELGUERO, G. LEROY et M. SANA, *J. Amer. Chem. Soc.* (sous presse).
- 15 - E. ALCALDE et J. de MENDOZA "La isomeria Azido/Tetrazol en azidas heterociclicas, Barcelona, Decembre 1973".
- 16 - R.N. BUTLER, *Chem. Ind. London*, 371 (1973).

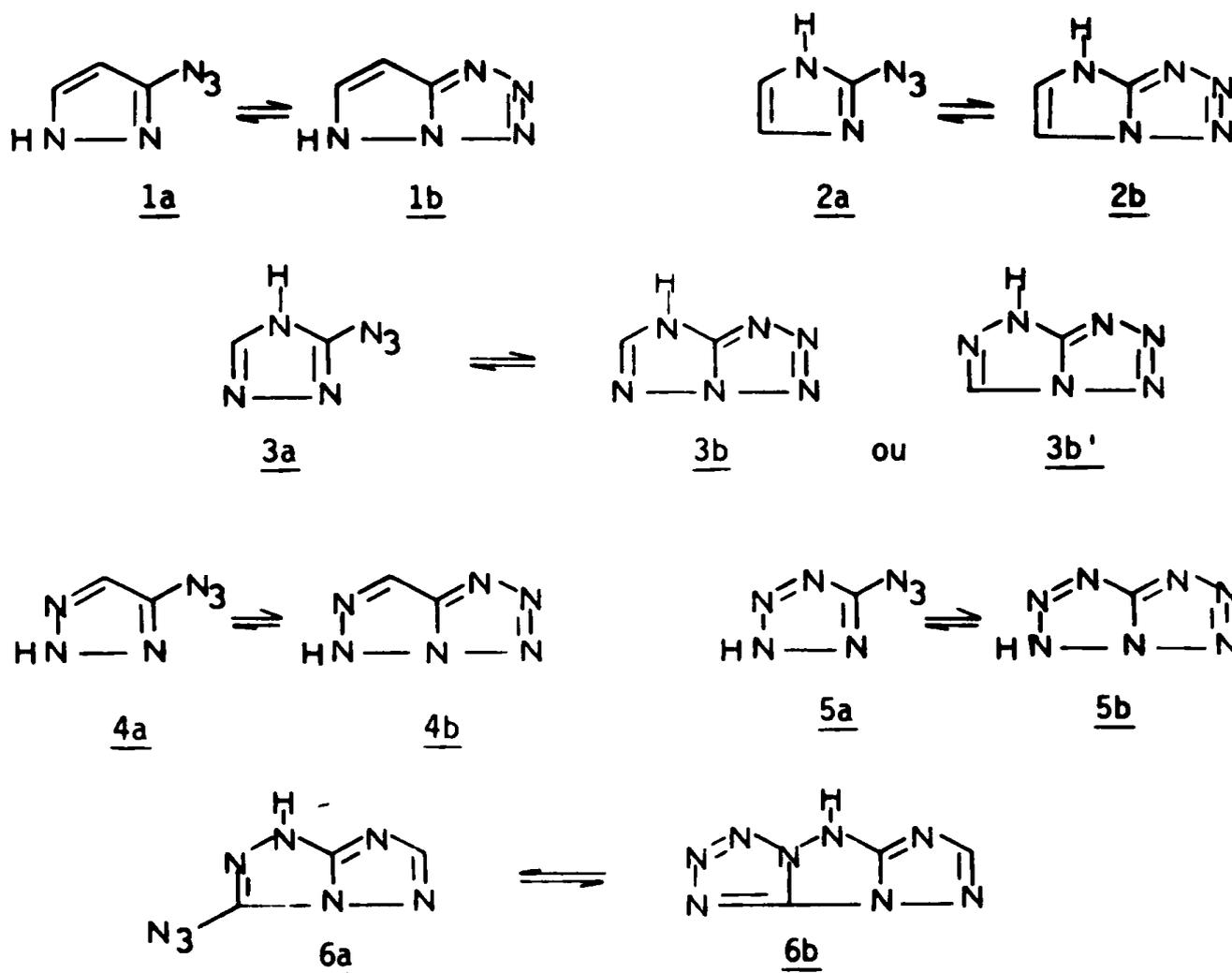
- 17 - V.Y. POCHINOK, L.F. AVRAMENKO, T.F. GRIGORENKO et V.N. SKOPENKO, *Uspekhi Khimii* 44, 1028 (1975).
- 18 - F.S. BABICHEV et N.N. ROMANOV, *Ukr. Khim. Zh.* 39, 49 (1973) ; Chem. Abstr. 78, 111229 (1973).
- 19 - J.H. BOYER et E.J. MILLER, *J. Amer. Chem. Soc.* 81, 6471 (1959).
- 20 - C. WENTRUP, *Tetrahedron* 26, 4969 (1970).
- 21 - Yu. N. SHEINKER, I. Ya. POSTOVSKII, N.P. BEDNYAGINA, L.B. SENYAVINA et L.F. LIPATOVA. *Doklady Akad. Nauk. (SSSR)* 141, 1388 (1961).
- 22 - E. ALCALDE et R.M. CLARAMUNT, *Tetrahedron Lett.*, 1523 (1975).
- 23 - T. SASAKI, K. KANEMATSU et M. MURATA, *Tetrahedron* 27, 5121 (1971).
- 24 - A. POLLAK, S. POLANC, B. STANOVNIK et M. TISLER, *Monats. Chem.* 103, 1591 (1972).
- 25 - R. FAURE, J.P. GALY, E.J. VINCENT et J. ELGUERO, *Bull. Soc. Chim. Belg.* 84, 1189 (1975).
- 26 - R. FAURE, J.P. GALY, E.J. VINCENT et J. ELGUERO, résultats non publiés.
- 27 - F.R. BENSON, L.W. HARTZEL et E.A. OTTEN, *J. Amer. Chem. Soc.* 76, 1858 (1954).
- 28 - E. LIEBER, C.N.R. RAO, A.E. THOMAS, E. OFTENDAHL, R. MINNIS et C.V.N. NAM-BURY, *Spectrochimica Acta* 19, 1135 (1963).
- 29 - J.E. GURST, "The Chemistry of the Azido Group" (S. PATAT, Ed.), Interscience Publishers, Chapitre 3 (1971).
- 30 - E. LIEBER, J.S. CURTICE et C.N.R. RAO, *Chem. Ind. London*, 586 (1966).
- 31 - E. LIEBER, D.R. LEVERING et L.J. PATTERSON, *Anal. Chem.* 23, 1594 (1951)
- 32 - C.W. ROBERTS, G.F. FANTA et J.D. MARTIN, *J. Org. Chem.* 24, 654 (1969).

CHAPITRE V

AZIDES DES HETEROCYCLES AROMATIQUES PENTAGONAUX

I. SYNTHESE.

Les azidoazoles indiqués ci-dessous peuvent être considérés sous leur forme tautomère cyclique comme des composés aromatique dérivés de l'aza-3a pentalène. (voir Chapitre IV).



La synthèse de tous ces composés a été réalisée par réaction des sels de diazonium des azoles correspondants sur l'azoture de sodium selon le schéma 1.

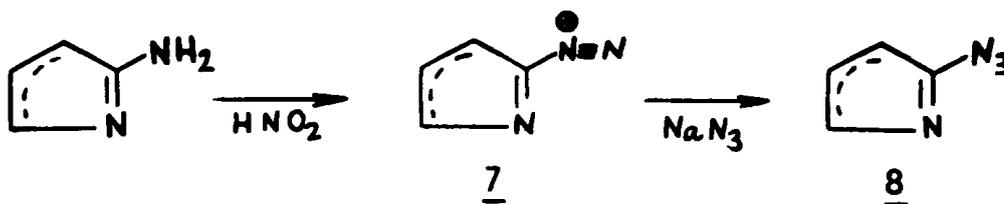


Schéma 1 : Obtention des azidoazoles.

Les travaux de CLUSIUS et coll (1) concernant la préparation par cette méthode de la phénylazide marquée à l'azote 15 a permis d'élucider la mécanisme de la réaction (Schéma 2).

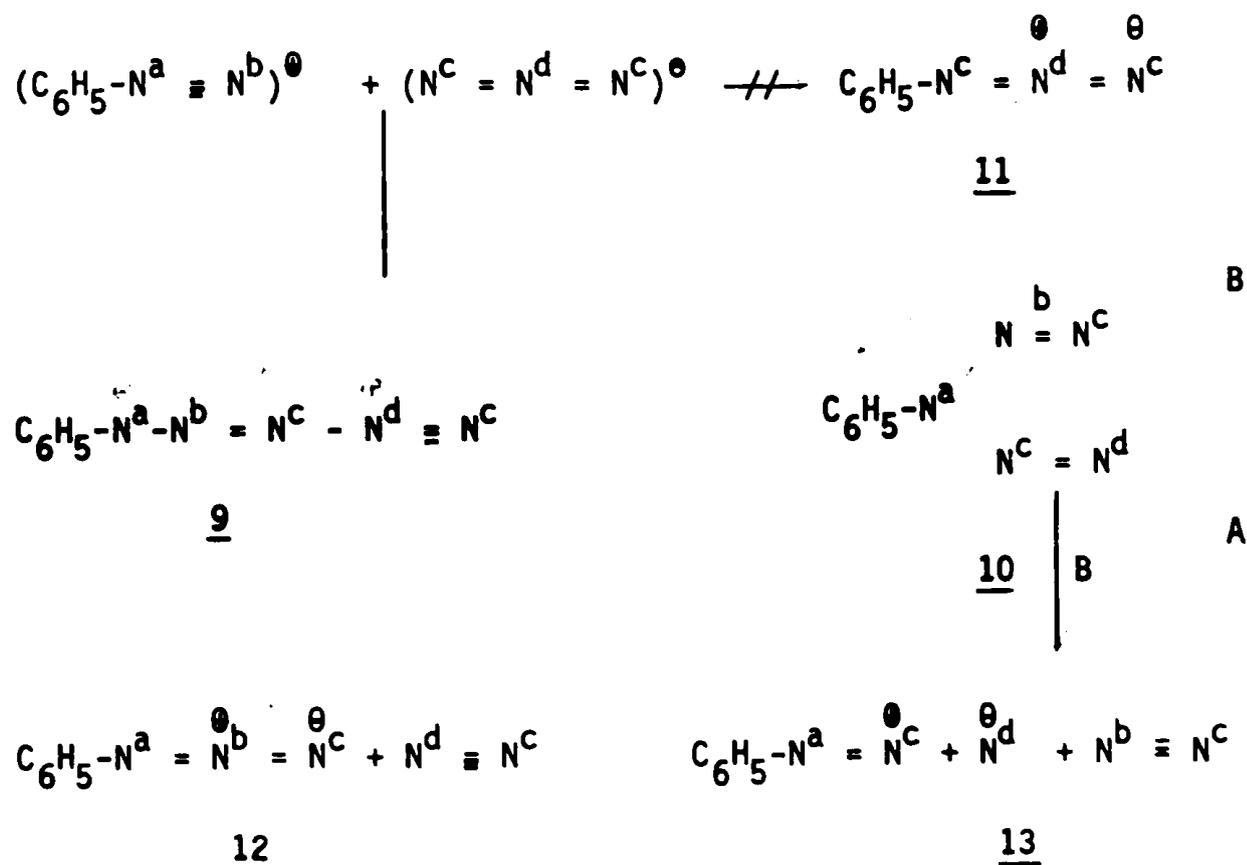


Schéma 2.

On obtient respectivement 85 % et 15 % des phénylazides 12 et 13. Par contre, la présence du phénylazide 11 n'a pas été constatée, ce qui permet d'exclure un mécanisme  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  classique. Le pentazène 9 et le pentazole 10 sont les deux intermédiaires postulés.

Ces conclusions ont été confirmées par HUISGEN et coll (2, 3, 4), qui ont isolé les pentazoles et étudié la cinétique de leur décomposition, ainsi que l'influence des substituants sur la réaction.

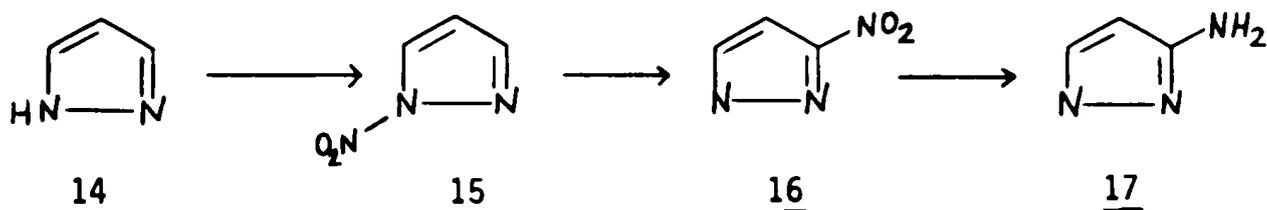
Les sels de diazonium des azoles, préparés par action de l'acide nitreux sur les aminoazoles dans un milieu acide fort, n'ont pas été isolés et on les a fait réagir *"in situ"* avec l'azoture de sodium.

#### A. Synthèse des aminoazoles.

Sauf l'amino-3(5) triazole-1,2,4 et l'amino-5 tétrazole qui sont des produits commerciaux, tous les autres aminoazoles ont été synthétisés selon des méthodes décrites dans la littérature.

##### - Amino-3(5) pyrazole 17.

Ce produit a été préparé selon la méthode de KLEBE et HABRAKEN (5) à partir du pyrazole 14. La nitration de ce dernier composé 14 conduit dans des conditions douces, au N-nitro pyrazole 15, lequel se transpose en nitro-3 pyrazole 16 dans le benzonitrile à ébullition. L'hydrogénation catalytique sous pression en présence de Palladium et de Charbon fournit l'amino-3(5) pyrazole 17. Les rendements des différentes étapes sont presque quantitatifs.



##### - Amino-2 imidazole.

Ce composé a été synthétisé sous forme de sulphate 21 ( $C_6H_{12}N_6 \cdot SO_4$ ). On a suivi le mode opératoire proposé par STOREY et SULLIVAN (6) à partir de l'acétal de l'aminoacétaldéhyde 18 et de sulphate de S-méthylisothiourée 19, selon le Schéma 3.

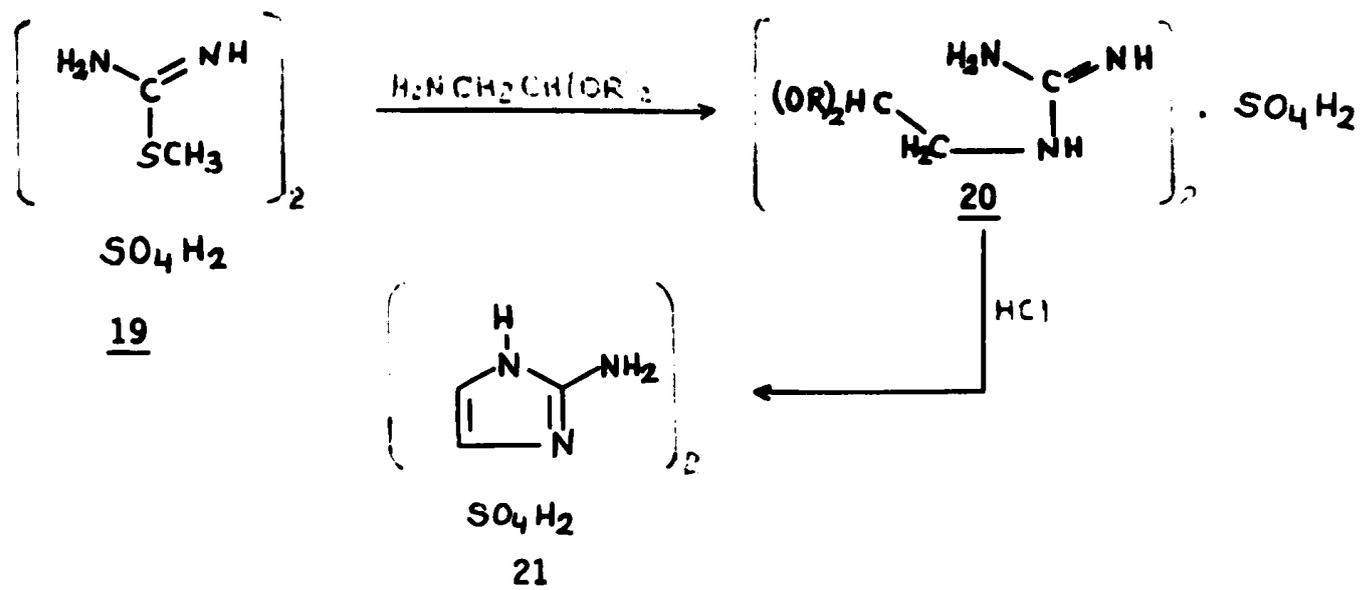
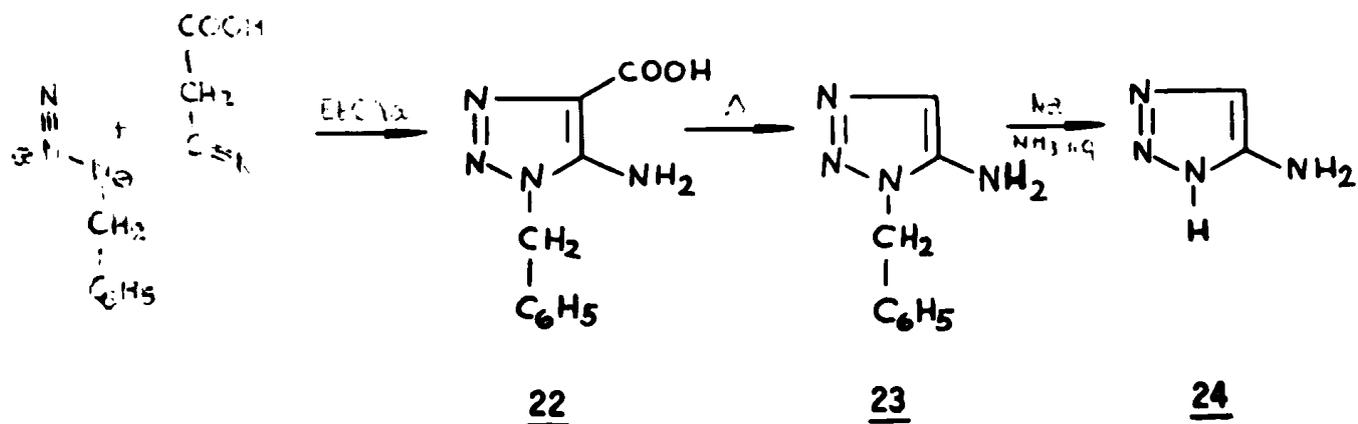


Schéma 3 : Obtention du sulfate de l'amino-2 imidazole.

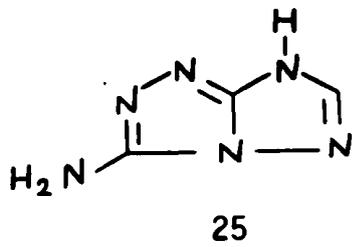
- Amino-4(5) triazole-1,2,3 24.

Parmi les différentes méthodes décrites dans la littérature nous avons choisi celle de HOOVER et DAY (7). La première étape consiste dans la condensation de l'acide cyanacétique avec la benzylazide en présence d'éthylate de sodium (Rapport molaire 1/1/2) pour obtenir le benzyl-1 carboxyl-4 amino-5 triazole-1,2,3 22, lequel par décarboxylation thermique dans la N,N-diméthyl aniline conduit au benzyl-1 amino-5 triazole-1,2,3 23. Finalement le composé 23 est débenzylé par action du sodium dans l'ammoniac liquide.



- Amino-3,7H-s-triazolo [4,3-b] -s-triazole 25.

La préparation de ce dérivé a déjà été décrite dans le Chapitre II, Section II, C.

II. MOLECULES NEUTRES : ETUDE PAR IR ET RMN.

Dans tous les produits (1 à 6) étudiés et quel que soit le milieu utilisé (voir partie expérimentale), nous avons observé des bandes  $\nu_{as}N_3$  très intenses ainsi que des bandes dans la région  $\nu_{s}N_3$ . Dans la région 1000-1100  $cm^{-1}$  on observe également quelques bandes, dont certaines d'intensité forte, mais nous avons déjà indiqué (Chapitre IV, Section IV) qu'on ne peut les attribuer sans ambiguïté au noyau tétrazolique.

En conclusion et d'après le critère utilisant l'infrarouge, l'équilibre tautomère des azido-azoles est fortement ou totalement déplacé vers la forme a.

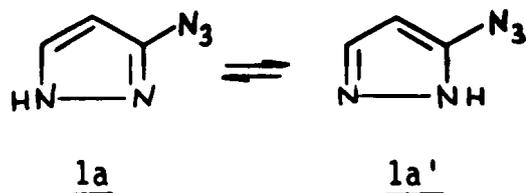
L'examen des spectres de RMN des composés (1-6)\* montre dans tous les cas des signaux correspondant à une forme unique : compte tenu du fait que les formes tautomères azide et tétrazole donnent des signaux distincts en RMN et que, d'après l'IR, l'existence de la forme azide est établie sans ambiguïté, on peut conclure que dans les solvants utilisés les dérivés 1 à 5 se trouvent entièrement sous forme azide.

Il reste à déterminer la position du substituant sur l'azote : le problème de la tautomérie annulaire des azoles NH se pose alors.

---

\* La résonance magnétique nucléaire du proton n'est pas applicable à l'étude de l'isomérisation azide/tétrazole dans le cas de l'azido-5 tétrazole 5.

Dans le cas du pyrazole\* 1a, il s'agit de déterminer la position de l'équilibre 1a  $\rightleftharpoons$  1a'.



Ce problème est délicat à résoudre. On considèrera toutefois le tautomère 1a comme préférentiel, car on admet généralement (8) que les groupes attracteurs d'électrons se placent en position 3 du pyrazole. Cette hypothèse a d'ailleurs été confirmée dernièrement, par comparaison des moments dipolaires expérimentaux avec les moments théoriques calculés pour les deux tautomères 1a et 1a' (9).

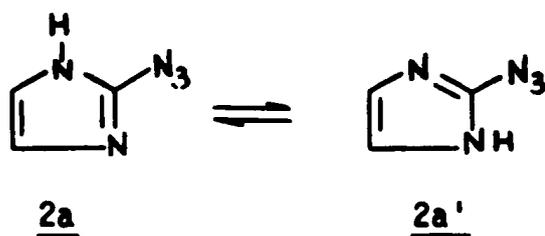
Ce composé a un comportement particulier en RMN, il présente des couplages entre les protons du cycle et celui lié à l'azote.

	CDCl <sub>3</sub>	DMSO-d <sub>6</sub>
<p><u>1a</u></p>	H <sub>4</sub> : 6.01 (doublet)	5.99 (triplet)
	H <sub>5</sub> : 7.55 (doublet)	7.71 (quartet)
	H <sub>1</sub> : 3.34	8.00 (signal élargi)
	J <sub>15</sub> : 0	1.45
	J <sub>14</sub> : 0	2.10
	J <sub>45</sub> : 2.35	2.25

Pour l'imidazole 2a les deux formes tautomères possibles a  $\rightleftharpoons$  a' sont équivalentes et à température ambiante on n'observe qu'un seul signal moyen pour les deux protons aromatiques.

---

\* La synthèse de l'azide du pyrazole a été effectuée par Mlle E. ALCALDE (Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona).



	DMSO-d <sub>6</sub>	CDCl <sub>3</sub>	Acétone-d <sub>6</sub>	Hexametapol/Acétone	TFA
H <sub>4</sub> et H <sub>5</sub> :	6.90	6.87	6.92	6.81	7.22
NH :	11.66	-	-	-	-

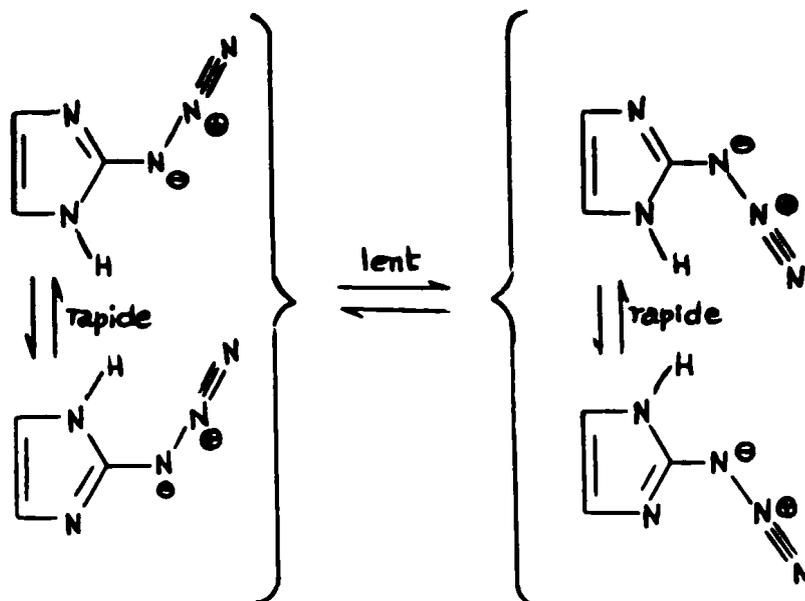
Cependant, en diminuant la température on observe un phénomène dynamique de ralentissement de l'échange protonique et on remarque l'apparition des deux protons du noyau imidazolique.

	Acétone-d <sub>6</sub> (à -100°C)	Hexametapol/Acétone (à -60°C)
H :	7.01	6.74
H :	7.30	6.97
NH :	-	13.35
J <sub>45</sub> :		1.2 Hz

Dans le cas de l'acétone-d<sub>6</sub> la température de coalescence est d'environ -40°C et, pour le mélange HMPT/Acétone, cette température est de +30°C. La constante de couplage J<sub>45</sub> a été mesurée en irradiant le groupement NH, car les signaux ne sont pas des doublets simples, à cause des couplages avec le NH, couplages que nous n'avons pas été en mesure d'évaluer par suite du manque de résolution de l'appareil (Perkin Elmer 90 MHz).

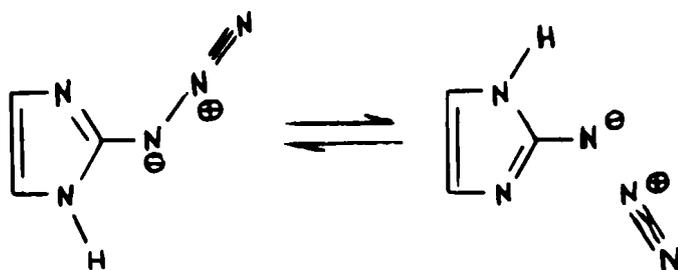
Le dédoublement observé à basse température aurait pu être dû à un ralentissement de la rotation du groupe azide autour de la liaison N-C accompagné d'une prototropie rapide\*.

\* Si on ralentit la rotation, en l'absence de prototropie, on devrait obtenir deux produits différents, donc quatre protons différents.



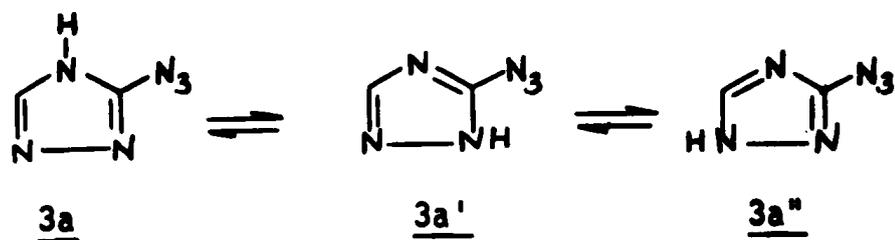
Des expériences sur la rotation autour de la liaison C-N dans le cas du p-nitrophénylazide ont montré que l'énergie d'activation de ce processus est très faible (10) ; d'autre part on connaît des exemples d'échanges lents du proton dans l'imidazole (11)\*, c'est pourquoi nous pensons que notre première hypothèse, ralentissement du réarrangement autotrope  $\underline{2a} \rightleftharpoons \underline{2a'}$  peut être retenue.

Il est d'ailleurs vraisemblable que la prototropie s'accompagne d'une rotation du groupe azide, dont nous justifierons plus tard la conformation.



Dans le cas des azides du s-triazole  $\underline{3a}$  et  $\underline{v}$ -triazole  $\underline{4a}$  on n'a observé aucun couplage avec le NH, mais les mesures des moments dipolaires permettraient de connaître la forme tautomère prédominante dans ces composés  $\underline{3a}$  et  $\underline{4a}$  ainsi que pour le produit  $\underline{5a}$  (9).

\* Ce sont des études en RMN du  $^{13}\text{C}$ , le phénomène que nous signalons est le premier à avoir été mis en évidence en RMN protonique.

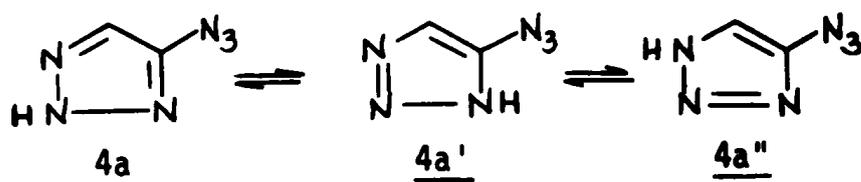


	DMSO-d <sub>6</sub>
H	8.50
NH	14.0

TFA

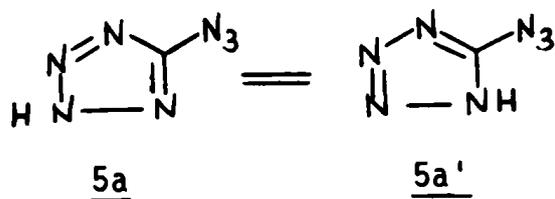
9.32

-

DMSO-d<sub>6</sub>

H : 7.74

NH : 10.30

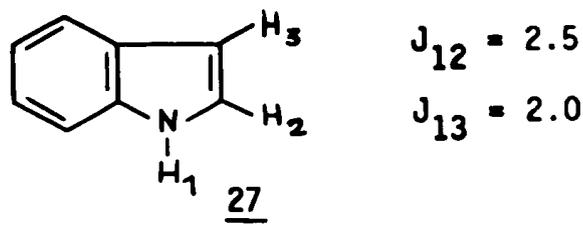
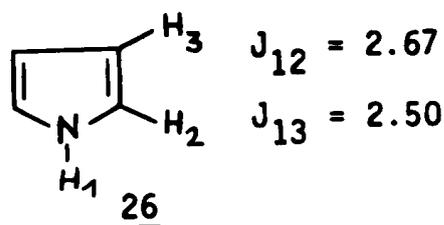


On peut donc conclure que les azidoazoles étudiés ne font pas exception à la règle qui indique que pour les hétérocycles -excédentaires ne contenant que de l'azote, la forme azide est la seule présente quel que soit l'état physique de l'échantillon (Chapitre IV).

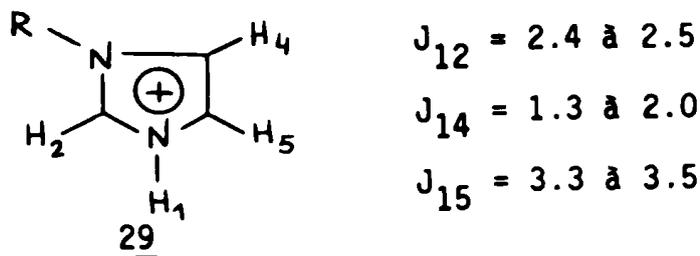
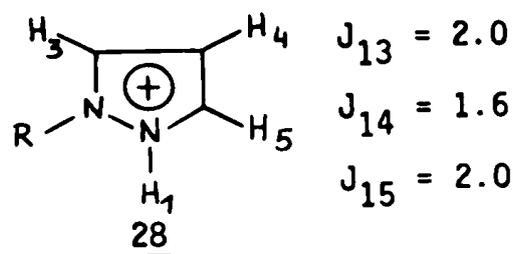
Nous allons maintenant faire un bilan des couplages avec le NH afin de bien situer l'anomalie des azido azoles, anomalie dont nous tirerons plus loin les conséquences structurales.

Dans les hétérocycles pentagonaux aromatiques on observe des couplages H H faisant intervenir le proton porté par l'azote dans les deux cas suivants :

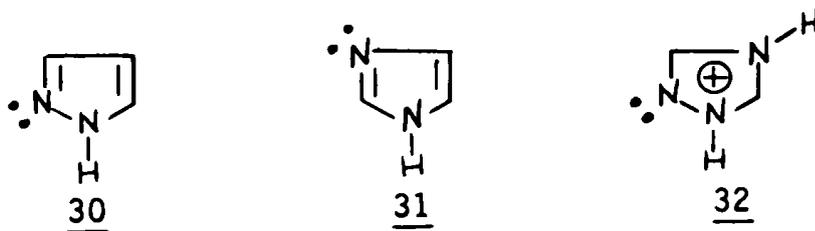
a) Cas des molécules neutres n'ayant qu'un atome d'azote comme le pyrrole 26 (12) et l'indole 27 (13).



b) Cas des cations des diazoles (14), tel que le pyrazolium 28 et l'imidazolium 29.

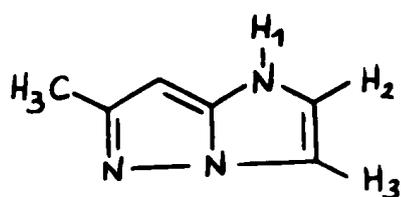


Donc, quand il y a plus d'un atome d'azote dans les molécules neutres (par exemple, pyrazole 30 ou imidazole 31) ou plus de deux dans les cations (par exemple, s-triazolium 32) il n'y a pas d'interaction spin-spin avec le NH.

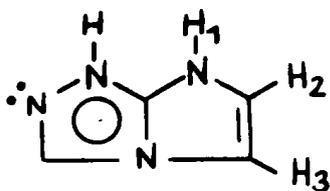


L'examen des structures des produits 26 à 32 en fait apparaître clairement la raison : on n'observe les couplages qu'en l'absence d'atomes d'azote pyridiniques porteurs d'un doublet libre, sur lesquels peut migrer le proton (prototropie).

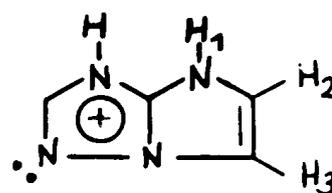
Rappelons que dans les azapentalènes, la situation est différente. Par exemple dans l'imidazo [1,2-b] pyrazole 33 on observe les couplages avec  $H_1$  (15) bien qu'il y ait un doublet libre disponible pour la tautomérie. Il en est de même pour les cations 34 et 35 décrits dans le Chapitre II, Section II, A, 3.



$$\underline{33} \quad \begin{array}{l} J_{12} = 2.3 \\ J_{13} = 1.6 \end{array}$$

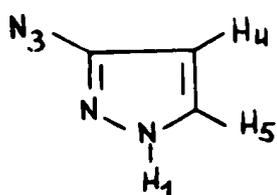


$$\underline{34} \quad \begin{array}{l} J_{12} = 2.5 \\ J_{13} = 1.0 \end{array}$$



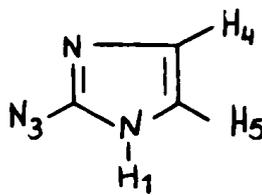
$$\underline{35} \quad \begin{array}{l} J_{12} = 2.6 \\ J_{13} = 1.25 \end{array}$$

Si nous revenons maintenant aux azidoazoles précédemment décrits 1a, 2a, 3a et 4a, on voit que tout se passe comme si le groupement azido bloquait un des doublets. Ainsi les produits 1a et 2a n'ayant qu'un doublet se comportent comme des dérivés du pyrrole (l'atome d'azote supplémentaire modifie seulement les valeurs de la constante de couplage  $J$ ), tandis que l'azido-3 triazole-1,2,4 3a et l'azido-4 triazole-1,2,3 qui ont un deuxième doublet disponible se comportent comme l'imidazole.



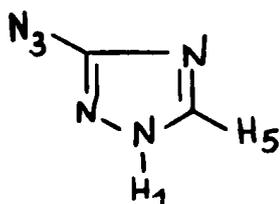
1a

$$\begin{array}{l} J_{14} = 2.1 \\ J_{15} = 1.45 \end{array}$$



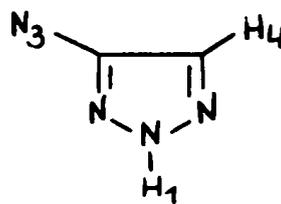
2a

$$\begin{array}{l} J_{14} \neq 0 \\ J_{15} \neq 0 \end{array}$$



3a

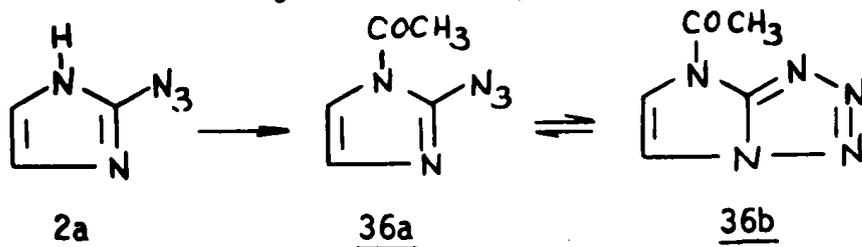
$$J_{15} = 0$$



4a

$$J_{14} = 0$$

Nous avons aussi préparé l'acétyl-1 azido-2 imidazole 36 dans le but de savoir si un groupement fortement attracteur favoriserait la cyclisation en tétrazole. Ce composé a été synthétisé par réaction de l'azido-2 imidazole avec l'anhydride acétique.



2a

36a

36b

$$K = \frac{[A]}{[T]}$$

Des études en RMN ont montré l'existence d'un équilibre entre la forme azide 36a et la forme tétrazole 36b. En effet dans le DMSO-d<sub>6</sub> on observe les deux formes dans la proportion 3/2.

	CDCl <sub>3</sub>	DMSO-d <sub>6</sub>
<u>36a</u>	COCH <sub>3</sub> :	2.58
	H <sub>4</sub> :	6.86
	H <sub>5</sub> :	7.38
	J <sub>45</sub> :	2 Hz
<u>36b</u>	COCH <sub>3</sub> :	2.78
	H <sub>4</sub> :	8.06
	H <sub>5</sub> :	8.32
	J <sub>45</sub> :	2.8 Hz

Dans le cas d'un groupe -COCH<sub>3</sub> ( $\rho = 0.50$ ) il existe une proportion de 40 % de tétrazole 36b, on pourrait envisager un déplacement total de l'équilibre vers cette forme par introduction des groupements -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ( $\rho = 0.73$ ) ou -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> ( $\rho = 0.93$ ) (16).

Il faut enfin signaler que, dans le cas des acétyl-1 azido-3 pyrazoles on a seulement détecté la forme azide (17).

### III. ANIONS : ETUDE IR ET RMN.

L'étude infrarouge des azidoazoles (1 à 6) dans l'éthanol ne présente pas de particularité. Par rapport aux autres solvants, la bande  $\nu_{as}N_3$  apparaît dans la même région et avec une intensité comparable. Si 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 est déplacée d'environ 10 à 20 cm<sup>-1</sup> vers les fréquences plus faibles (Tableau 1). Ce résultat correspond à la formation "instantanée" de l'anion de l'azidoazole c.

Tableau 1

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

Solvant/Milieu	1a	2a	3a	4a	5a	6a
éthanol	2.125 s	2.138 s	2.140s	2.136 s	2.145 s 2.135 ép	2.140 s
éthanol/éthylate de sodium 0.1M	2.120 s	2.110 s	2.120 s	2.120s		2.135 s

ép = épaulement

s = bande d'absorption de forte intensité

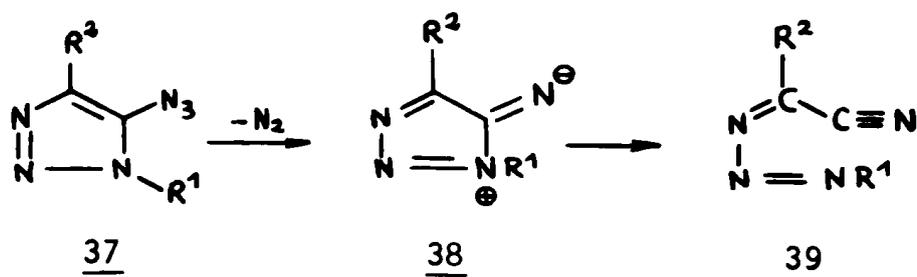


Si on laisse évoluer ces solutions basiques on constate que, dans le cas des composés 1, 2 et 6, la bande azide correspondant à l'anion c diminue d'intensité jusqu'à disparaître. Il est possible de suivre la diminution de l'intensité de la bande  $\nu_{as}N_3$  en fonction du temps. Dans les trois cas la cinétique correspondante à la transformation c — d est d'ordre 1 et les temps de demie-réaction en minutes sont respectivement de  $14.1 \times 10^2$  pour 1a ;  $57 \times 10^2$  pour 2a ; et 15 pour 6a.

Pour les produits 3 et 5, on observe au début une très légère diminution de la  $\nu_{as}N_3$ , puis la bande demeure inchangée\*.

Dans le cas du composé 4 la bande  $\nu_{as}N_3 = 2.120 \text{ cm}^{-1}$  disparaît, mais l'apparition d'une deuxième bande à  $2.090 \text{ cm}^{-1}$  nous indique la décomposition du produit. SMITH et coll. (18) ont observé que le dérivé 37 se décompose à  $60-70^\circ\text{C}$  avec perte d'azote en fournissant un produit pour lequel les auteurs (18) ont proposé la structure 39 ( $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{Ph}$ ).

\* On observe même une augmentation de la bande  $\nu_{as}N_3$ , à cause de l'évaporation avec le temps du solvant.

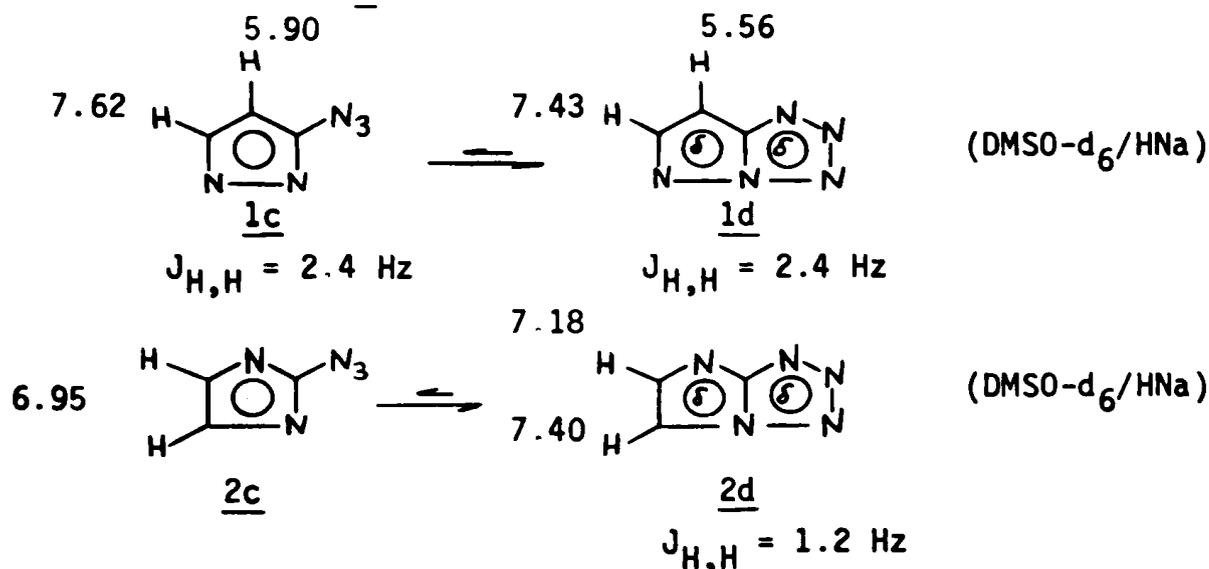


Si on admet pour le produit 4 un processus de décomposition similaire à celui-ci, on arriverait au composé 39 ( $R_1 = R_2 = H$ ) qui ne serait pas stable et se décomposerait à son tour dans le milieu basique fort en donnant de l'azote et deux molécules de cyanure de sodium.

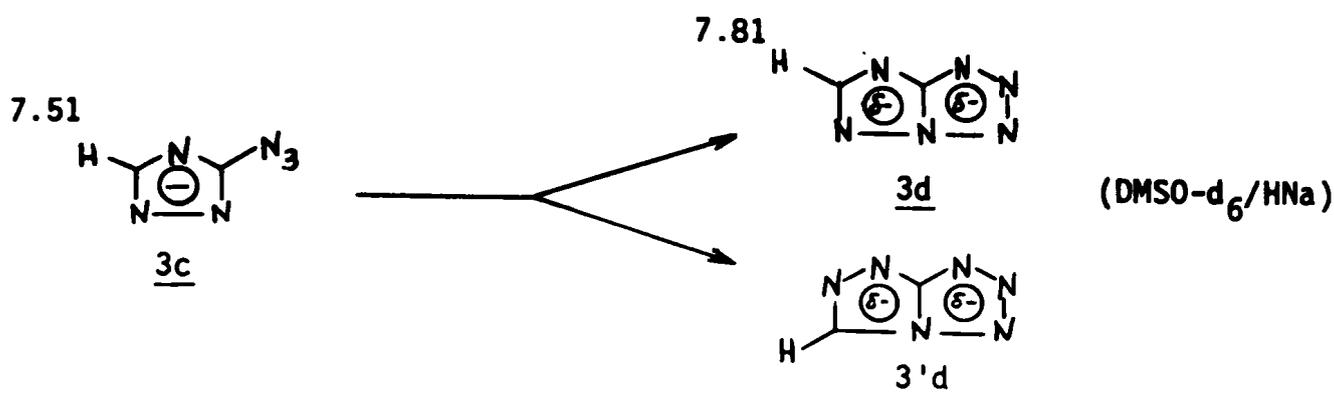
D'autre part puisque les dérivés du v-triazole subissent le réarrangement de DIMROTH (19) on pourrait supposer qu'il se produit une ouverture de cycle suivie d'une perte d'azote, mais on obtiendrait un résultat identique au précédent.

En RMN l'étude du comportement des différents anions (1c à 4c) conduit aux résultats suivants :

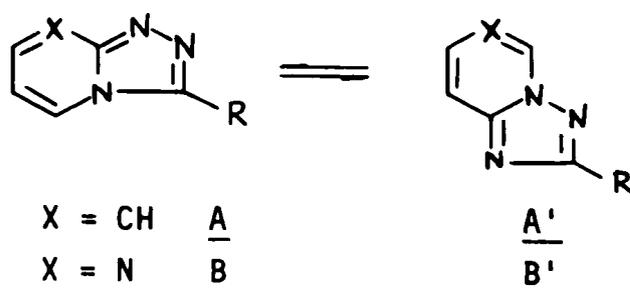
1 - Pour l'azido-3 pyrazole et l'azido-2 imidazole, on observe la disparition, avec le temps, des protons correspondant aux anions c et l'apparition des signaux dûs aux anions d.



2 - Quand l'anion de l'azido-3 triazole-1,3,4 3c se cyclise il existe deux possibilités de cyclisation qui conduisent respectivement aux anions 3d et 3'd.



En RMN on observe l'apparition d'un nouveau proton à mesure que celui qui correspond à l'anion 3c disparaît, cela signifie qu'il ne se forme qu'un seul produit bicyclique 5,5. Nous avons choisi le s-triazolo 2,3-d tétrazole 3d en tenant compte des résultats sur la stabilité prépondérante des s-triazolo 2,3-a pyridines A et pyrimidines B sur les s-triazolo 4,3-a pyridines et pyrimidines A' et B' (20).



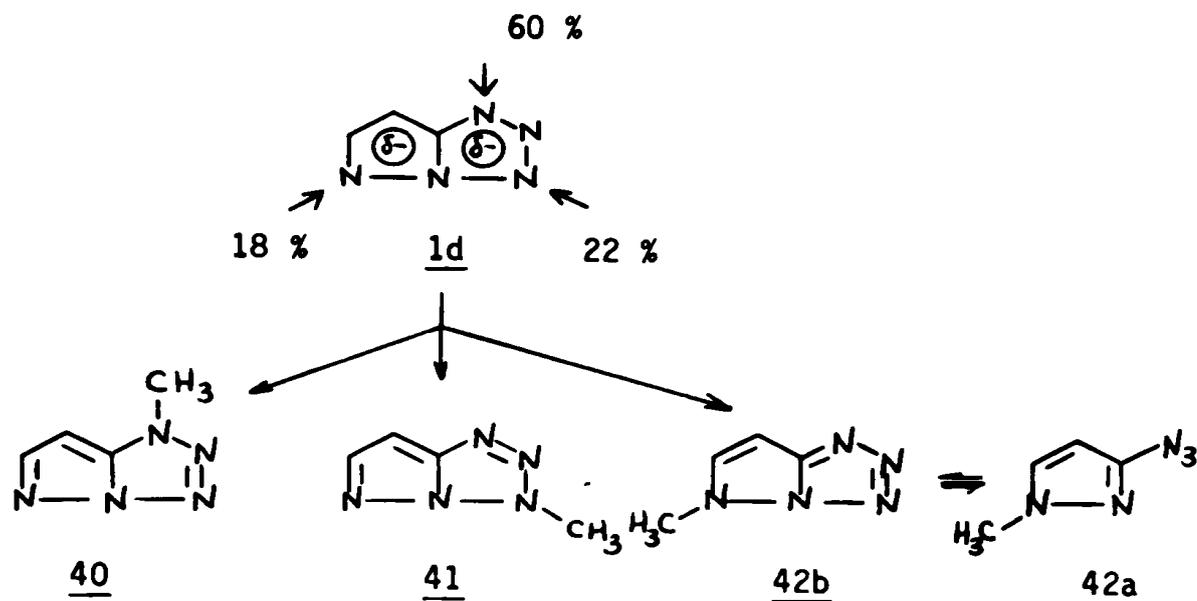
Des calculs théoriques par la méthode HMO, sur les deux anions 3d et 3'd, prédisent aussi l'isomère 3d comme étant le plus stable (21).

Avec le temps, on arrive à un équilibre où la proportion azide 3c / tétrazole 3d est de 1/3.

3 - Pour l'azido-4 triazole-1,2,3 et toujours dans le milieu DMSO-d<sub>6</sub>/HNa, on constate d'abord la disparition du proton correspondant à l'anion 4c (6.97 ppm) ainsi que l'apparition d'un signal vers 5.63 ppm. Mais, après un certain temps, tous les signaux disparaissent ce qui serait en accord avec les structures antérieurement proposées pour les produits de décomposition.

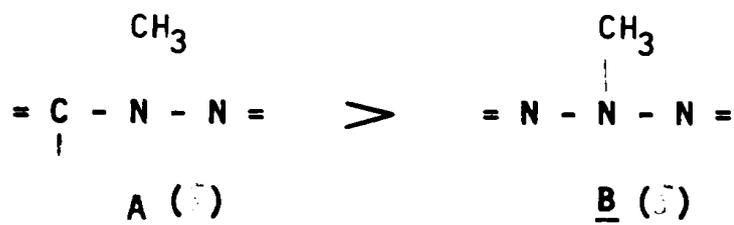
## IV. METHYLATION DES ANIONS.

La méthylation de l'anion 1d par l'iodure de méthyle conduit à un mélange de trois dérivés monométhylés : le méthyl-1 pyrazolo [1,5-d tétrazole 40, le méthyl-3 pyrazolo 1,5-d tétrazole 41 et le méthyl-1 azido-3 pyrazole 42a.

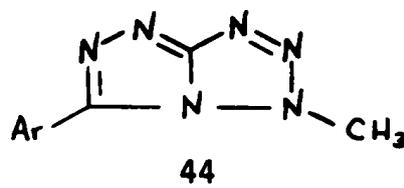
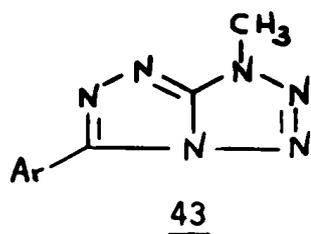


La proportion des dérivés monométhylés obtenus a été déterminée par RMN du mélange brut de la réaction dans le DMSO- $d_6$  ; la séparation des trois composés a été réalisée par chromatographie liquide.

L'azide 42a a été caractérisé par spectroscopie infrarouge ( $\nu_{as N_3}$  2.120  $cm^{-1}$ ) ; les structures des deux isomères 40 et 41 ont été établies sur la base de la RMN en utilisant la règle empirique indiquée par BUTLER (22) : Les déplacements chimiques ( ) des groupements méthyle sont plus déplacés vers les champs forts dans les unités structurales A que dans les unités B.



Cette règle ayant été appliquée avec de bons résultats aux composés 43 et 44 (22), nous l'avons utilisée pour les produits 40 et 41.

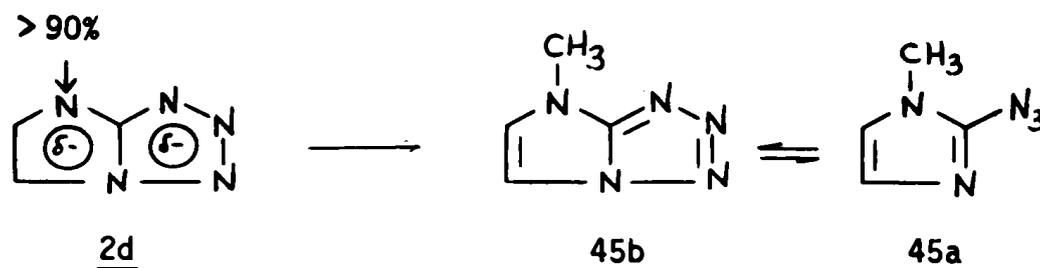


Dans le Tableau 2 on a rassemblé les données spectroscopiques de RMN pour les dérivés méthylés 40, 41 et 42.

Tableau 2

Composé	CDCl <sub>3</sub>			DMSO-d <sub>6</sub>			
	CH <sub>3</sub>	H <sub>4</sub>	H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H <sub>4</sub>	H <sub>5</sub>	J <sub>HH</sub>
<u>40</u>	4.11	5.80	7.76	4.16	6.10	7.90	2.4
<u>41</u>	4.43	6.05	7.86	4.50	6.20	7.96	2.8
<u>42</u>	3.80	5.80	7.20	3.78	5.76	7.68	2.4

Le seul produit obtenu par méthylation de l'anion 2d a été le méthyl-1 azido-2 imidazole 45a.



Le spectre de RMN du composé 45a dans le DMSO-d<sub>6</sub> présente un groupement méthyle à 3.43 ppm et deux protons à 6.76 et 6.96, couplés entre eux avec une constante  $J_{45} = 1.5$  Hz.

Nous avons attribué le signal à 6.76 au proton H<sub>4</sub> et celui à 6.96 au proton H<sub>5</sub> par comparaison avec les valeurs des déplacements chimiques du

méthyl-1 imidazole dans le même solvant. Dans le tableau 3 on a réuni les déplacements chimiques de l'imidazole, de l'acétyl-1 imidazole et du méthyl-1 imidazole ; on les a comparé avec ceux des composés 2a, 36a et 45a, afin de montrer la cohérence des attributions.

Tableau 3

Composé	Solvant	H <sub>4</sub> et H <sub>5</sub>	
		H <sub>4</sub>	H <sub>5</sub>
imidazole	CDCl <sub>3</sub>	7.13	
azido-2 imidazole <u>2a</u>	CDCl <sub>3</sub>	6.86 ( $\Delta = -0.27$ )	
acétyl-1 imidazole	{ CDCl <sub>3</sub> DMSO-d <sub>6</sub>	7.13	7.51
		7.06	7.70
acétyl-1 azido-2 imidazole <u>36a</u>	{ CDCl <sub>3</sub> DMSO-d <sub>6</sub>	6.86 ( $\Delta = -0.27$ )	7.38 ( $\Delta = -0.13$ )
		6.89 ( $\Delta = -0.17$ )	7.51 ( $\Delta = -0.19$ )
		H <sub>4</sub>	H <sub>5</sub>
méthyl-1 imidazole	DMSO-d <sub>6</sub>	6.90	7.06
méthyl-1 azido-2 imidazole <u>45a</u>	DMSO-d <sub>6</sub>	6.76 ( $\Delta = -0.14$ )	6.96 ( $\Delta = -0.10$ )

#### V. RESONANCE DE CARBONE-13.

Les azides de pyrazole 1a et de l'imidazole 2a ont fait l'objet d'une étude par résonance du <sup>13</sup>C. A température ambiante et dans l'acétone-d<sub>6</sub> on obtient les valeurs suivantes (déplacements chimiques en ppm par rapport au TMS ; constantes de couplage 1J (<sup>1</sup>H - <sup>13</sup>C) en Hz).

Tableau 4

	$C_3$	$C_4$	$C_5$	$^1J_4$	$^1J_5$ (3)
Pyrazole	134.5	105.4	134.5	178	186
azido-3 pyrazole <u>1a</u>	147.6( $\Delta = 13.1$ )	96.1( $\Delta = -9.3$ )	131.6( $\Delta = -2.9$ )	180	188
	$C_2$	$C_{4(5)}$	$^1J_{4(5)}$		
imidazole	137.5	121.8	190		
azido-2 imidazole <u>2a</u>	141.1( $\Delta = 5.8$ )	122.1 ( $\Delta = 0.3$ )	190		

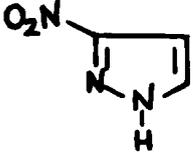
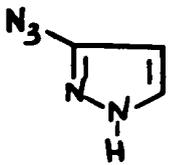
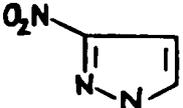
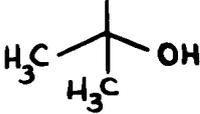
Quand on baisse la température on n'observe aucun changement important dans le cas du pyrazole 1a (seulement une augmentation d'intensité du carbone en position 3). Dans le cas de l'imidazole 2a il y a un élargissement des signaux correspondant aux carbones 4 et 5, mais à la température la plus basse atteinte ( $-80^\circ\text{C}$ ) et avec l'appareil utilisé, un Jeol FXT travaillant à 15 MHz, nous ne sommes pas arrivés à observer deux signaux distincts pour les carbones  $C_4$  et  $C_5$  (ce point est à comparer avec le résultat en résonance du proton, Section II de ce Chapitre).

Contrairement aux autres pyrazoles et imidazoles (10, 11, 23, 24), on n'observe pas d'addition sur le carbonyle de l'acétone à basse température.

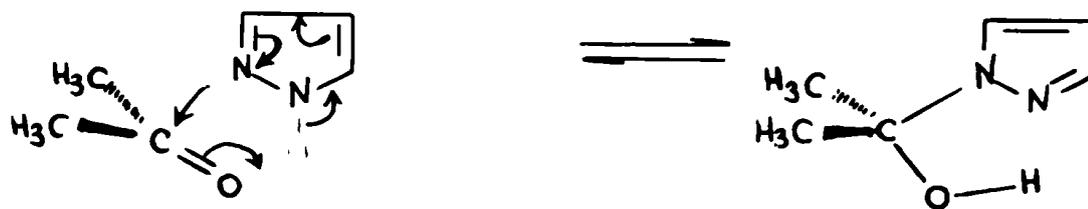
## VI. STRUCTURE DES AZIDOAZOLES.

Nous avons choisi le couple nitro-3(5) pyrazole 16, azido-3(5) pyrazole 1a pour illustrer les différences entre les azidoazoles et les autres azoles.

Tableau 5

Composé		
Tautomère	Nitro-3 (25)	Azido-3
Substituant	$\sigma_m(\text{NO}_2) = 0.71$ $\sigma_p(\text{NO}_2) = 0.78$ } (16)	$\sigma_m(\text{N}_3) = 0.37$ $\sigma_p(\text{N}_3) = 0.08$ } (26)
Couplages avec le NH	Absents	Présents
Addition sur l'acétone (RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ )	Plus importante que dans le cas du pyrazole	Pas d'addition
	  (10)	

Le mécanisme d'addition des azoles sur l'acétone qui a été proposé (23) est le suivant :



Tous les pyrazoles étudiés présentent ce phénomène en proportions variables ; pour expliquer que ce processus n'intervient pas dans l'azido pyrazole, il faut admettre que le doublet de l'atome d'azote en position 2 n'est

pas disponible, ce qui rejoint ce que nous avons dit précédemment à propos des couplages avec le NH.

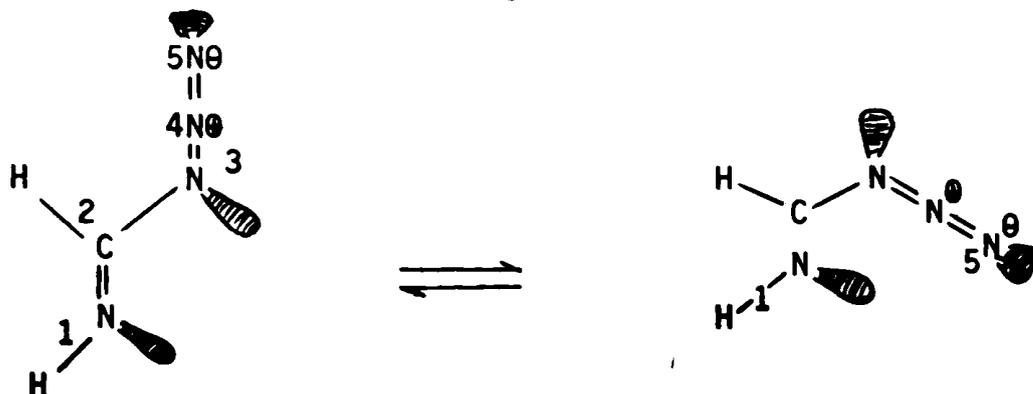
Ce ne sont pas les facteurs électroniques qui expliquent l'étrange comportement du groupement azide dans les azoles (il se situe d'après l'échelle de HAMMETT entre le nitro et le proton). Nous pourrions alors avancer l'hypothèse qu'il se trouve en solution du côté de l'atome d'azote pyridinique, peut être légèrement plié, et qu'il existe entre le groupe azide et le doublet libre de l'atome d'azote pyridinique une interaction telle que celui-ci n'est plus disponible.



Rappelons qu'une étude aux rayons X de l'azido-3 phényl-4 pyrazole 46 (27) montre que le proton est sur  $N_1$  et que le groupement azide est tourné vers l'azote.

C'est pour des raisons analogues que, dans le cas de l'azido-2 imidazole (Section II), nous avons choisi de faire tourner le groupe azide pour accompagner les mouvements du proton.

Enfin il peut paraître surprenant que le conformère le plus stable soit celui dans lequel les deux centres de la molécule négativement chargés, les atomes d'azote  $N_2$  et  $N_8$  se trouvent rapprochés. Cependant, si l'on considère le cas plus simple des azido-imines (28) on peut, peut être, y trouver une explication : La répulsion des doublets  $N_1-N_3$  situés dans le plan peut dépasser celle des doublets  $N_1-N_5$  situés dans des plans orthogonaux.



BIBLIOGRAPHIE

- 1 - a) K. CLUSIUS et H. HURZELER, *Helv. Chim. Acta* 37, 798, (1954).  
b) K. CLUSIUS et M. VECCHI, *Helv. Chim. Acta* 39, 1469 (1956).
- 2 - I. UGI, R. HUISGEN, K. CLUSIUS et M. VECCHI, *Angew. Chem.* 68, 753 (1957).
- 3 - R. HUISGEN et I. UGI, *Angew. Chem.* 68, 705 (1956) ; *Chem. Ber.* 90, 2914 (1957).
- 4 - I. UGI, H. PERLINGER et L. BEHRINGER, *Chem. Ber.*, 91, 2324 (1958).
- 5 - K.J. KLEBE et C.L. HABRAKEN, *Synthesis*, 294 (1973).
- 6 - B.T. STOREY et W.W. SULLIVAN, *J. Org. Chem.* 29, 3118 (1961).
- 7 - J.R.E. HOOVER et A.R. DAY, *J. Amer. Chem. Soc.* 78, 5832 (1956).
- 8 - J. ELGUERO, C. MARZIN, P. LINDA et A.R. KATRITZKY "Tautomerism of Heterocycles", Academic Press, London 1976.
- 9 - J.P. FAYET, M.C. VERTUT et P. MAURET, résultats non publiés.
- 10 - J. SEITA, C. MARZIN, R.M. CLARAMUNT et J. ELGUERO, résultats non publiés.
- 11 - A. NESMEYANOV, E.B. ZAVELOVICH, V.N. BABIN, N.S. KOCHETKOVA et E.I. FEDIN, *Tetrahedron*, 31, 1461 et 1463 (1975).
- 12 - G.F. KATEKAR et A.G. MORITZ, *Aust. J. Chem.* 22, 1199 (1969).
- 13 - P.J. BLACK et M.L. HEFFERMAN, *Aust. J. Chem.* 18, 353 (1965).
- 14 - J. ELGUERO, A. FRUCHIER et M.C. PARDO, *Org. Magn. Res.* 6, 272 (1974).
- 15 - J. ELGUERO, A. FRUCHIER, L. KNUTTSON, R. LAZARO et J. SANDSTROM, *Can. J. Chem.* 52, 2744 (1974).
- 16 - L.P. HAMMETT "Physical Organic Chemistry", Second Edn, Mc Graw-Hill Book Company, New York, p. 356 (1970).
- 17 - E. ALCALDE, J. de MENDOZA et J. ELGUERO, *J. Het. Chem.* 11, 921 (1974).

- 18 - P.A.S. SMITH, L.O. KRBECEK, et W. RESEMANN, *J. Amer. Chem. Soc.* 86, 2025 (1964).
- 19 - A. ALBERT, *J. Chem. Soc. C*, 230 (1970).
- 20 - M. WAHREN, *Z. Chem.* 9, 241 (1969).
- 21 - J. ELGUERO, A. FRUCHIER et M.J. NYE, résultats non publiés.
- 22 - R.N. BUTLER, *Can. J. Chem.* 51, 2315 (1973).
- 23 - M.L. ROUMESTANT, P. VIALLEFONT, J. ELGUERO et R. JACQUIER, *Tetrahedron Lett.*, 495 (1969).
- 24 - M. BEGRUP, résultats non publiés.
- 25 - J. ELGUERO, résultats non publiés.
- 26 - "The Chemistry of the Azido Group", (S. PATAI, Ed), Interscience Publishers, London, p. 206 (1971).
- 27 - P. DOMIANO et A. MUSATII, *Cryst. Struct. Comm.* 3, 713 (1974).
- 28 - L.A. BURKE, J. ELGUERO, G. LEROY et M. SANA, *J. Amer. Chem. Soc.* (sous presse).

## VII. PARTIE EXPERIMENTALE.

Les analyses ont été effectuées par le Patronato Juan de la CIERVA (Barcelona). Les différents produits décrits et non décrits ont donné des microanalyses correctes. Les points de fusion (non corrigés) ont été pris en capillaire.

Les spectres IR ont été enregistrés sur des appareils Perkin-Elmer 257 et 457 appartenant à la Faculté des Sciences de Barcelone. Les spectres de RMN ont été réalisés, pour des solutions de concentration environ 10 % (TMS, référence interne), sur des appareils Varian T-60 et A-60 de l'Université des Sciences et Techniques du Languedoc.

Les chromatographies sur colonne ont été réalisées avec de la silice MERCK (0.05-0.2 mm) et les chromatographies sur couche mince ont été effectuées sur plaque de silice MERCK 60F<sub>254</sub>.

### - Nitro-1 pyrazole 15.

A une solution de 10 g de pyrazole dans 30 ml d'acide acétique on ajoute lentement 7 ml d'acide nitrique (d = 1.5) il ne faut pas que la température dépasse 30°C, puis 20 ml d'anhydride acétique. La suspension est ensuite agitée à température ambiante jusqu'à ce qu'elle s'éclaircisse. Le mélange réactionnel est versé sur de la glace et le nitro-1 pyrazole est obtenu par neutralisation avec du carbonate de potassium. F = 92-3°, Rdt = 82 %.

### - Nitro-3(5) pyrazole 16.

On chauffe 2 h à reflux une solution de 10 g de nitro-1 pyrazole 15 dans 100 ml de benzonitrile (Eb = 189-91°C). Le mélange est refroidi et versé sur 1 l d'hexane. On recristallise le produit obtenu dans le benzène. F = 174-175°, Rdt = 79 %.

### - Nitro-4 pyrazole.

On dissout, en refroidissant, 1.13 g de nitro-1 pyrazole 15 dans 5 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré (d = 1.84) et on laisse agiter pendant 12 h à température ambiante. On verse la solution sur dix fois la quantité de glace et on filtre le nitro-4 pyrazole. F = 162°C, Rdt = 80%.

- Amino-3(5) pyrazole 17.

Une suspension de nitro-3 pyrazole (5 g) et du catalyseur Pd-Charbon (2.5 g) dans l'acide acétique 70 % (40 ml) est réduite avec hydrogène à une pression de 3 atm. On filtre le catalyseur et le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par une solution du carbonate de potassium. Une extraction en continu par le dichlorométhane est effectuée et, une fois la phase organique évaporée à sec, l'huile qui reste est distillée sous pression réduite. Eb = 100-105°C/0.1 mm, Rdt = 85 %.

- Sulphate d'amino-2 imidazole 21.

On chauffe à 90°C pendant 1 h un mélange d'acétal de l'acétylaldéhyde (42 g, 0.38 mole) et de sulfate de S-méthyl isothiourée (50 g, 0.36 mole) dans 80 ml d'eau. On évapore à sec et l'huile obtenue sulfate de N-(diméthoxyéthyl-2,2) guanidine est agitée 36 h avec 100 ml d'acide chlorhydrique concentré (d = 1,19). On ajoute 100 ml d'eau et on évapore à sec. On répète cette opération deux fois et on dissout le résidu dans l'éthanol absolu. Par addition d'éther on obtient le composé 21, F = 275-8°C (déc), Rdt = 50 %.

- Benzyl-1 carboxyl-4 amino-5 triazole-1,2,3 22.

On chauffe à reflux pendant 4 h, 72 g (0.54 mole) de benzylazide et 46 g (0.54 mole) d'acide cyanacétique dans 1.200 ml d'éthanol absolu qui contient 25 g (1.08 moles) de sodium. On verse le mélange réactionnel dans 2 l d'eau froide et on ajoute de l'acide chlorhydrique jusqu'à pH = 1. Le précipité obtenu est l'acide benzyl-1 amino-5 triazole-1,2,3 carboxylique-4. F = 179°C (déc), Rdt = 57 %.

- Benzyl-1 amino-5 triazole-1,2,3 23.

La décarboxylation de 68 g (0.31 mole) de l'acide 22 par chauffage pendant 15 min. dans la N,N-diméthylaniline conduit à l'obtention du benzyl-1 amino-5 triazole-1,2,3. F = 127°C (chloroforme), Rdt = 73 %.

- Amino-4(5) triazole-1,2,3 24.

Dans un ballon à trois tubulures d'un litre, pourvu d'un agitateur magnétique et rempli d'ammoniac liquide (600 ml) on ajoute 35 g (0.2 mole) de benzyl-1 amino-5 triazole-1,2,3. Ensuite on additionne très lentement du so-

dium par petits morceaux On a pesé préalablement 1.4 g (0.6 mole) de sodium jusqu'à ce que la couleur bleue demeure inchangée. On ajoute du chlorure d'ammonium et on laisse évaporer l'excès d'ammoniac. Le résidu est dissous dans 100 ml de soude 2N ; la solution claire obtenue par filtration est neutralisée avec 16 ml d'acide chlorhydrique concentré (d = 1.19), puis extraite en continu avec de l'acétate d'éthyle.

Par évaporation du solvant on obtient une huile qui cristallise au bout de quelques jours. F = 74°C, Rdt = 90 %.

- Azido-azoles 1 à 6 : Procédé général.

On dissout l'azidoazole correspondant dans 10 ml d'acide chlorhydrique concentré et on ajoute goutte à goutte une quantité équivalente de nitrite de sodium en solution molaire dans l'eau en agitant. Pendant cette opération on refroidit le mélange réactionnel à une température comprise entre -5 et -10°C. Quand la diazotization est terminée on laisse reposer quelques minutes et on additionne une quantité équivalente de solution aqueuse saturée d'azoture de sodium sans que la température ne dépasse 0°C.

Dans le cas de l'azido-2 imidazole 2a, le produit de départ étant un sulfate (composé 21) il faut, avant d'extraire à l'éther, neutraliser avec du carbonate de potassium.

Azidoazole	F	Rdt
<u>1a</u>	60°	85 %
<u>2a</u>	138° (déc)	90 %
<u>3a</u>	121-2°	45 %
<u>4a</u>	76-8°	50 %
<u>5a</u>	72-3°	40 %
<u>6a</u>	135° (déc)	60 %

Tous ces azidoazoles étant des produits photosensibles ils doivent être conservés à l'abri de la lumière.

$\nu_{asN_3}$  des azido azoles

	CHCl <sub>3</sub>	DMSO	KBr
<u>1a</u>	2130 s	2125 s	2185 W 2125 S 2080 W
<u>2a</u>	2175 W 2145 S	2190 W 2135 S	2220 W 2135 S
<u>3a</u>	Insoluble	2138 S (bande élargie)	2140 S
<u>4a</u>	-	2130 S (bande élargie)	2140 S 2120 S
<u>5a</u>	-	-	2150 S
<u>6a</u>	Insoluble	2155 S	2150 S

S = bande d'absorption de forte intensité.

W = bande d'absorption de faible intensité.

Acétyl-1 azido-2 imidazole 36a.

On chauffe à 60°C pendant 2 h 0.33 g (0.003 mole) d'azido-2 imidazole avec 4 ml d'anhydride acétique. On filtre, on ajoute 10 ml d'eau et on extrait à l'éther. On lave la phase étherée avec une solution de carbonate de potassium et on évapore à sec. Le résidu huileux se solidifie après quelques instants. F = 68-70°C, Rdt = 80 %.

	CHCl <sub>3</sub>	DMSO	NaCl
$\nu_{asN_3}$	2155 S 2140 S	2150 ép 2136 S	2150 S 2130 S
$\nu_{CO}$	1743 S	1743 S	1740 S

S = bande d'absorption de forte intensité.

ép = épaulement.

- Méthylation de l'anion du pyrazolo [1,5-d] tétrazole 1d.

Un mélange d'azido-3 pyrazole 1a (0.01 mole) et d'éthylate de sodium (0.1 mole) dans l'éthanol absolu est gardé à l'abri de la lumière et à température ambiante jusqu'à la formation de l'anion bicyclique 1d. La disparition de la bande azide est contrôlée par spectroscopie infrarouge. On ajoute alors une solution d'iodure de méthyle (0.012 mole) dans l'éthanol absolu et on chauffe 10 h à reflux ; on évapore à sec ; le résidu est repris par 200 ml d'eau et neutralisé. On extrait la solution avec de l'éther ; la phase organique est lavée avec du thiosulphate de sodium aqueux, séchée puis évaporée sous pression réduite.

Le mélange obtenu est chromatographié sur colonne : L'élution avec du benzène fournit le méthyl-1 azido-3 pyrazole 42, liquide,  $\nu_{\text{asN}_3} = 2.120$  (NaCl) ; avec un mélange benzène/chloroforme (1/1) on élue les deux N-méthyl pyrazolo [1,5-d] tétrazoles. Le méthyl-1 pyrazolo [1,5-d] tétrazole 40 fond à 115-116°C ; le composé 41 n'a pas pu être complètement séparé des autres dérivés.

- Méthylation de l'anion de l'imidazo [1,2-d] tétrazole 2d.

Un mélange d'azido-2 imidazole (0.01 mole) et d'hydrure de sodium (0.1 mole) dans du diméthylsulfoxyde est abandonné à température ambiante à l'abri de la lumière jusqu'à la formation de l'anion 2d. On ajoute alors un excès d'iodure de méthyle (0.12 mole) et on laisse agiter 6 h à température ambiante. On additionne 200 ml d'eau froide et après neutralisation on extrait à l'éther. On chasse le solvant sous vide et on obtient le méthyl-1 azido-2 imidazole 45a, liquide,  $\nu_{\text{asN}_3} (\text{NaCl}) = 2.138 \text{ cm}^{-1}$ .

**CONCLUSION**

Au cours de cette étude nous avons pu mettre en évidence certains aspects intéressants de la chimie des azapentalènes aromatiques.

PREMIERE PARTIE.

Nous avons effectué la première synthèse des noyaux imidazo [1,2-b] s-triazole 1 et imidazo [2,1-c] -s-triazole 2 par action des acétals du bromo-acétaldéhyde sur l'amino-s-triazole et cyclisation ultérieure des dérivés de structure  $(RO)_2CHCH_2$  -1 amino-5 s-triazolique par l'acide sulfurique. L'étude spectroscopique de ces produits 1 et 2 a mis en évidence un couplage longue distance  $J_{26}$  caractéristiques d'un chemin en zig-zag dans le cas de l'imidazo [1,2-b] -s-triazole, couplage qui est absent dans l'imidazo [2,1-c] -s-triazole et qui, indépendamment de la voie univoque de synthèse utilisée, permet d'établir sans ambiguïté la structure de ces deux isomères 1 et 2.

Les couplages H-C-N-H dans l'acide sulfurique à 98 % ont permis de proposer la structure la plus probable pour les cations imidazo [1,2-b] -s-triazolium 5 et imidazo [2,1-c] -s-triazolium 6.

Nous avons démontré que la réaction des diamino-1,2 triazoles-1,3,4 12 avec l'acétylacétate d'éthyle conduit au R-3 méthyl-6 dihydro-7,8 s-triazolo [4,3-b] -1,2,4 -triazépinones-8 14' et que le traitement par l'anhydride acétique à chaud transforme les dérivés 14' en pyrazolo [3,2-c] -s-triazoles 3. Dans la littérature et en partant d'une structure fautive pour les composés 14', les auteurs décrivaient les produits obtenus par action de l'anhydride acétique comme ayant les structures 1 ou 2. Pour le composé 3 nous avons également établi la forme tautomère la plus stable, à partir des mesures des moments dipolaires.

Bien que le noyau s-triazolo [4,3-b] -s-triazole 4 ait été décrit, nous avons réalisé l'étude UV, RMN, et celle des moments dipolaires de ce

ystème et de ses dérivés acétylés et méthylés, ce qui nous a permis de classer par ordre de stabilité plusieurs formes tautomères de ce composé.

L'accord entre les prévisions théoriques (calculs CNDO) des propriétés des molécules 1 à 4 et les résultats expérimentaux, bien que le nombre de paramètres calculés, dépasse largement le nombre de données expérimentales, est très bon. Les propriétés calculées qui n'ont pas de support expérimental constituent des prévisions fiables qui pourront guider des travaux ultérieurs (Chapitre II, Sections I et III).

Dans le dernier Chapitre de cette partie (Chapitre III) nous avons essayé sans succès quelques méthodes de synthèse de systèmes azapentaléniques, puis étudié la réaction de l'amino-s-triazole avec les fluorures nitro-aromatiques afin d'avoir les produits de départ nécessaires. Les résultats obtenus montrent que l'arylation a lieu préférentiellement sur les atomes d'azote 1 et 2 du noyau triazolique, ce qui est en accord avec nos expériences de méthylation de l'amino-s-triazole.

## DEUXIEME PARTIE.

Dans la dernière partie de ce travail (Chapitres IV et V) nous avons abordé l'étude de l'isomérie azide  $\rightleftharpoons$  tétrazole dans le cas des azides d'hétérocycles pentagonaux aromatiques.

L'équilibre azide  $\rightleftharpoons$  tétrazole dans le cas des molécules neutres est fortement ou totalement déplacé vers la forme azide, sauf dans le cas de l'acétyl-1 azido-2 imidazole où l'on observe l'existence des deux formes, azide et tétrazole.

En milieu fortement basique les anions de l'azido-3 pyrazole, l'azido-2 imidazole et l'azido-3 7H-s-triazolo [4,3-b]-s-triazole évoluent vers la forme tétrazole, la cinétique correspondant à cette transformation étant d'ordre 1. Dans le cas de l'anion de l'azido-3 s-triazole on atteint un équilibre où les deux formes coexistent. Enfin, l'azido-4 triazole-1,2,3 se décompose en milieu basique fort.

La méthylation de l'anion bicyclique obtenu par cyclisation de l'anion de l'azido-3 pyrazole a permis pour la première fois la préparation de pyrazolo [1,5-d] tétrazoles.

Une étude RMN du proton des azidoazoles a aussi été réalisée. On observe un comportement particulier dans le cas du pyrazole et de l'imidazole où des couplages entre les protons liés aux atomes de carbone et celui lié à l'atome d'azote pyrrolique ont été mis en évidence, indiquant une non-disponibilité du doublet libre de l'atome d'azote pyridinique. Dans les autres azidoazoles qui ont encore un deuxième doublet libre on n'a observé aucun couplage H-C-N-H.

Ce phénomène lié au fait que l'azido-pyrazole et l'azido-imidazole ne présentent pas d'addition sur l'acétone, à froid en résonance du carbone-13, nous a permis d'envisager l'hypothèse suivante : en solution, le groupement azido se trouverait légèrement plié du côté de l'atome d'azote pyridinique et il existerait une interaction entre ce groupe azido et le doublet de l'azote pyridinique, qui ne serait plus disponible.

Le bilan de ce travail peut se résumer ainsi : grâce à la synthèse de nouveaux produits, à l'utilisation judicieuse des méthodes physiques, à un examen approfondi des résultats de la littérature et à l'aide des méthodes semi-empiriques de la chimie théorique, la structure moléculaire d'une nouvelle classe de composés hétéroatomatiques, les aza-3a pentalènes à 10 électrons  $\pi$ , a pu être précisée.