

Diazo-, azo- et azidoazoles. III. Tautométrie azido/tétrazole dans des nouveaux azidoazoles (1).

Ricardo Granados, Montse Rull et Jaume Vilarrasa (2)

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Zona Universitaria de Pedralbes, Barcelona-14, Espagne

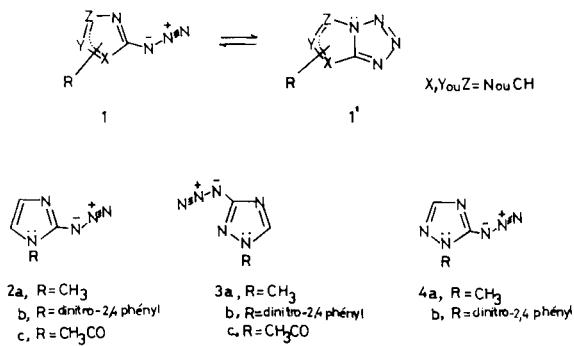
Reçu le 8 septembre 1975

Quelques dérivés de l'azido-2 imidazole et de l'azido-3(5) triazole-1,2,4 ont été préparés dans le but d'étudier le possible équilibre azido/tétrazole. Les fonctions thermodynamiques correspondantes à l'équilibre acétyl-1 azido-2 imidazole/acétylimidazo[1,2-d]tétrazole ont été déterminées. On propose une explication du fait que la forme azide est toujours prédominante dans la série des azoles et, par contre, dans les azines et thiazoles c'est la forme tétrazole qui est plus souvent prépondérante.

J. Heterocyclic Chem., 13, 281 (1976).

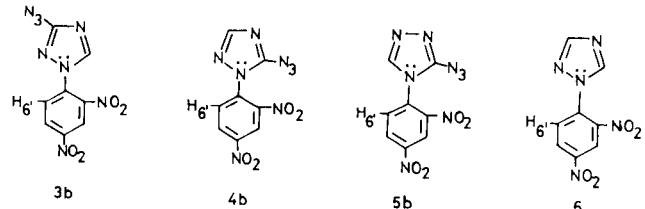
Tous les azidoazoles du type **1** décrits antérieurement (3-7) sont, avec une unique exception (7), de vraies azides et non pas des azolotétrazoles (**1'**), ce qui est en désaccord avec ce que l'on connaît (3-4) sur l'équilibre azido/tétrazole dans le cas de beaucoup d'azines et thiazoles. Ce fait n'a jamais été expliqué malgré le grand nombre de travaux publiés sur ce sujet.

Schéma 1



amine tertiaire. Le mélange réactionnel obtenu à partir de l'azido-3(5) triazole-1,2,4 contient seulement deux des trois isomères possibles: le premier présente le proton triazolique à  $\delta$  8,23 et le deuxième à  $\delta$  9,28 (solvant: DMSO-d<sub>6</sub>). Le produit minoritaire doit être le composé **4b**, compte tenu du spectre du produit **6** (9); l'effet du groupe azide est très petit (comparer  $\delta$  8,23 avec  $\delta$  8,36 pour H<sub>3</sub> dans **6**). Nous avons attribué la structure **3b**, et non pas **5b**, au produit le plus abondant, non seulement parce que l'on peut prévoir qu'il doit être le composé plus

Schéma 2



facile à obtenir en raison du moindre encombrement stérique existant quand les deux réactifs s'approchent, mais aussi parce que le proton H<sub>6'</sub> de notre produit présente le même déplacement chimique que celui du composé **6** (comparer aussi  $\delta$  9,28 avec  $\delta$  9,34 pour H<sub>5</sub> dans **6**). Il faut attendre, pour le déplacement chimique de H<sub>6'</sub> de **5b**, une valeur plus proche à celle de **2b**, car il n'y a pas d'atome d'azote en 2 et ainsi le déblindage de H<sub>6'</sub> devrait être un peu plus petit.

Le composé **2c** a été préparé en mélangeant dans l'éther l'azido-2 imidazole, l'anhydride acétique et l'acétate de sodium. Nous proposons la structure **3c** pour le seul produit obtenu à partir de l'azidotriazole-1,2,4 et l'anhydride acétique en présence de tétraméthyléthylénediamine,

Nous avons examiné les produits **2**, **3** et **4** du schéma précédent. L'azido **2a** a été préparée à partir de l'amino-2 méthyl-1 imidazole, par diazotation et traitement avec l'azoture de sodium. La méthylation de l'anion de l'azidotriazole-1,2,4 a donné un mélange de **3a** et **4a** (60:40); le troisième dérivé méthylé n'a pas été obtenu (8). La préparation de **3a** et **4a** à partir des amines correspondantes permet d'attribuer de façon univoque les structures indiquées.

Les dérivés dinitro-2,4 phényl ont été obtenus par action du dinitro-2,4 fluorobenzène sur les azides **2** et **3** (R = H) dans le diméthylsulfoxyde, en présence d'une

Tableau I  
Spectres IR et RMN des produits **2**, **3** et **4**

KBr	Spectres IR (a)				Spectres RMN (b)															
	liq.	DMSO	chloroforme	H <sub>3</sub>	H <sub>4</sub>	deuteriochloroforme	H <sub>3</sub>	H <sub>4</sub>	N-COMe	H <sub>3</sub>	H <sub>4</sub>	J <sub>3'5'</sub>	J <sub>5'6'</sub>							
<b>2a</b>	-	2138	2130	2152	-	6,83 (d)	6,68 (d)	3,39	-	1,6	-	7,00 (d)	6,78 (d)	3,38	-	-	1,3	-	-	
<b>3a</b>	-	2140	2140	2150	-	8,03	-	3,85	-	-	-	8,38	-	3,85	-	-	-	-	-	
<b>4a</b>	-	2140	2150	2150	7,68	-	-	3,60	-	-	7,82	-	-	3,60	-	-	-	-	-	
<b>2b</b>	2160	-	2145	-	-	-	-	-	-	-	-	7,07 (d)	7,42 (d)	-	-	-	1,5	8,93 (d)	8,70 (d)	
<b>3b</b>	2150	-	2145	-	-	-	-	-	-	-	-	9,28	-	-	-	-	8,93 (d)	8,73 (d)	8,04 (d)	
<b>4b</b>	2160	-	2150	-	-	-	-	-	-	-	-	8,23	-	-	-	-	8,93 (d)	8,73 (d)	8,24 (d)	
<b>2c</b>	2130 (c)	-	2120 (d)	-	-	6,83 (d)	7,37 (d)	-	2,57	1,8	-	6,48 (d)	-	7,46 (d)	-	-	2,53	2,0	-	
<b>3c</b>	2160 (e)	-	2160 (f)	-	-	8,95	-	-	2,80	-	-	-	9,33	-	-	-	2,70	-	-	

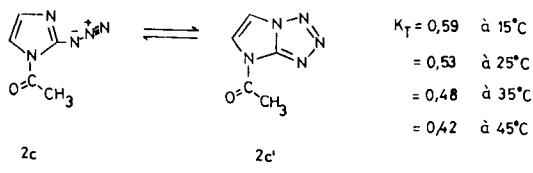
(a) bande azide,  $\nu_{\text{as}}$  en  $\text{cm}^{-1}$ . (b)  $\delta$  en ppm; produits **a** et **b**, TMS comme ref. int.; produits **c**, TMS comme ref. ext.; constantes de couplage en Hz; d = doublet, dd = doublet de doublets. (c)  $\nu_{\text{CO}} = 1730 \text{ cm}^{-1}$ . (d)  $\nu_{\text{CO}} = 1750 \text{ cm}^{-1}$ . (e)  $\nu_{\text{CO}} = 1740 \text{ cm}^{-1}$ . (f)  $\nu_{\text{CO}} = 1750 \text{ cm}^{-1}$ .

puisque son proton triazolique se trouve fortement déblindé (presque 1 ppm, par rapport à **3a**); ce déblindage peut seulement être produit par l'anisotropie du groupe carbonyle proche. D'autre part, la structure **3c** est en accord avec la facilité d'isomérisation des azolides (10-11) pour donner le composé stériquement moins encombré.

Dans le Tableau I nous avons réuni les spectres IR et RMN de ces composés: les spectres IR montrent que la bande azide est la plus forte du spectre, et en RMN, en utilisant les mêmes solvants qu'en IR, on n'observe qu'un seul produit. En reproduisant les spectres RMN de ces mêmes solutions au bout de quelques jours (et même au bout de 1-2 mois) on n'observe pas de variation. Le seul produit qui fait exception à ce comportement est **2c** lorsqu'il est dissous dans le diméthylsulfoxyde.

Le spectre RMN de **2c** est constitué (7) par un singulet et les deux doublets indiqués dans le Tableau I, mais on observe aussi un singulet à  $\delta$  2,75 et deux doublets à 8,02 et 8,26 ( $J = 2,8 \text{ Hz}$ ), attribuables à l'isomère **2c'**. L'étude de l'équilibre entre **2c** et **2c'** nous a permis

Schéma 3



$$\Delta H^\circ = -2,0 \pm 0,2 \text{ kcal/mole}$$

$$\Delta S^\circ = -8,0 \pm 0,6 \text{ u.e.}$$

d'obtenir la variation d'enthalpie et d'entropie d'isomérisation à partir de la variation de la constante d'équilibre (12) avec la température.

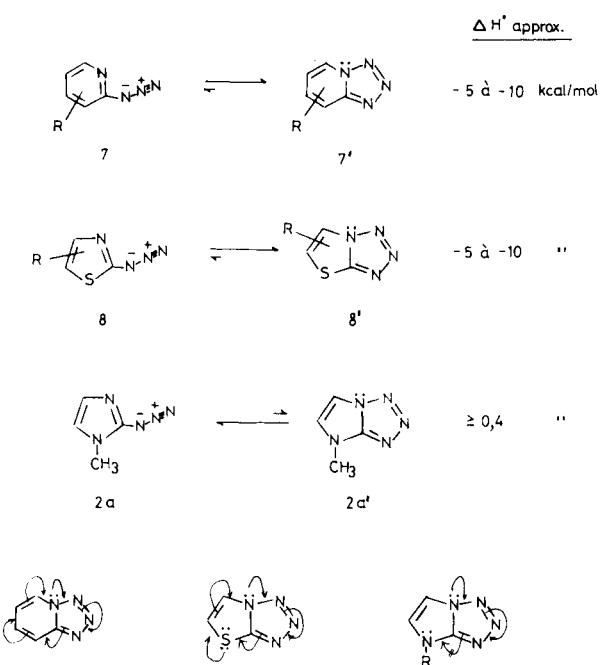
Il est intéressant de constater que la perte d'entropie qui accompagne l'isomérisation de **2c** (8 unités) est une valeur raisonnable, compte tenue de la perte de désordre qui résulte de la formation d'un cycle à partir d'un composé à chaîne ouverte (13). On peut penser, ainsi, que dans toutes les isomérisations azido/tétrazole la perte d'entropie est de l'ordre d'une dizaine d'unités, variable autour de cette valeur selon les substituants et, peut-être, selon la tension du cycle. Ceci permet de calculer la variation d'enthalpi correspondante à la conversion de **2a** en **2a'**, en admettant qu'à l'équilibre le rapport des concentrations azido/tétrazole est, compte tenu du spectre RMN dans DMSO-d<sub>6</sub>, au minimum de 100:1. Soit, à température ambiante:

$$\Delta H^\circ = -RT \cdot \ln K_T + T \cdot \Delta S^\circ$$

$$\approx -4,576 \cdot 300 \cdot \log(1/100) + 300 \cdot (-8) \approx 350 \text{ cal}$$

Ainsi,  $\Delta H^\circ$  relatif à l'équilibre **2a**  $\rightleftharpoons$  **2a'** est bien plus faible que dans le cas de systèmes analogues déjà étudiés

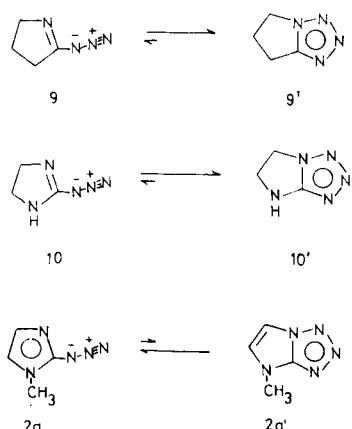
Schéma 4



(cf. Schéma suivant). Ceci peut s'expliquer si l'on considère que, dans le premier cas (7/7'), la délocalisation de la paire d'électrons de l'azote-pont dans 7' sur tout le système (à 10 électrons  $\pi$ ) est la cause de la plus grande stabilité thermodynamique de 7'. D'autre part, il est difficile de soutenir que le produit 2a' peut être considéré comme un système à 10 électrons  $\pi$ , puisque la délocalisation de la paire d'électrons de l'azote-pont sur tout le système est impossible (voir Schéma précédent). Dans le composé 8' la délocalisation est possible, car le soufre peut utiliser ses orbitales 3d.

Nous avons confirmé notre hypothèse grâce aux données de la littérature (18) sur deux équilibres que l'on peut employer comme référence pour 2a:

Schéma 5



Dans 9 et 10 il est évident que la cyclisation permet l'obtention d'un noyau aromatique (un tétrazole). Dans notre composé 2a on peut penser que la formation du noyau de tétrazole n'a pas lieu parce qu'elle détruirait le système à 6 électrons de l'imidazole.

L'introduction d'un groupe fortement attracteur sur N-1 dans 2, 3 ou 4 diminuera l'aromaticité de l'azole et, en conséquence, favorisera la cyclisation de l'azide en tétrazole. Si l'aromaticité du noyau azolique de départ est grande il faudra un groupe attracteur très fort pour atteindre la cyclisation; si le dinitrophényle ne suffit pas (en raison, peut-être, du manque de coplanéité du phényle et de l'azole, ce qui rend le dinitrophényle un groupe attracteur moins fort qu'attendu), on doit employer d'autres groupes plus forts. Etant donnée la moindre aromaticité de l'imidazole par rapport aux autres azoles (19), il est compréhensible que le produit 2a soit le premier cas d'azidoazole du type 1 où la forme tétrazole est présente (20). D'autre part, il est logique de suggerer l'utilisation de groupes plus attracteurs que l'acétyl lui-même pour atteindre la cyclisation des azidotriazoles ou azidopyrazoles. Actuellement nos efforts sont dirigés dans ce but.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion (non corrigés) ont été pris en capillaire. Les microanalyses ont été effectuées par le service du "Patronato Jaun de la Cierva", Barcelona. Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 457 et les spectres de RMN sur un appareil Perkin-Elmer R-12A.

#### Synthèse des dérivés méthylés 2a, 3a et 4a.

Ces produits ont été préparés par la même méthode que nous avons décrite dans des publications précédentes (3) (21) pour l'obtention de l'azido-2 imidazole et de l'azidotriazole-1,2,4: 0,01 mole de l'amino-2 méthyl-1 imidazole (22), de l'amino-3 méthyl-1 triazole-1,2,4 (21) ou de l'amino-5 méthyl-1 triazole-1,2,4 (21) sont dissous dans 15 ml d'acide sulfurique 2M à -5° et diazotés avec une solution de 0,75 g de nitrite de sodium dans un petit volume d'eau. Quand l'addition est finie, on ajoute goutte à goutte une solution aqueuse saturée d'azoture de sodium, jusqu'à ce que le bouillonnement devienne nul. On neutralise avec le bicarbonate et l'on extrait à l'éther ou au chloroforme. L'évaporation du solvant donne avec un rendement pratiquement quantitatif les liquides huileux 2a (déc. 95°), 3a ( $E_b$ <sub>755,4</sub> = 148-150°) ou 4a ( $E_b$ <sub>755,4</sub> = 195-198°).

#### Méthylation de l'azidotriazole-1,2,4.

On dissout 0,550 g d'azidotriazole-1,2,4 et 0,340 g d'hydroxyde de potassium dans 30 ml de méthanol. On ajoute 1,06 g d'iodure de méthyle et l'on maintient le mélange à la température ambiante et à l'obscurité pendant 3 jours. On chasse le solvant, additionne quelques ml de solution de carbonate de sodium à 10%, et extrait au chloroforme. L'huile obtenue par évaporation est constituée (RMN) par un mélange 60:40 de 3a et 4a.

Préparation de **2b**.

On dissout 0,545 g d'azido-2 imidazole et 0,93 g de dinitro-2,4 fluorobenzène dans 5 ml de diméthylsulfoxyde. On ajoute goutte à goutte une solution à 30% de triéthylamine dans l'acétone, jusqu'à ce qu'une quantité environ équimoléculaire de base soit présente. On laisse la solution résultante pendant 24 heures à l'obscurité puis on sépare le produit brut du solvant et des sels d'ammonium avec une colonne de silice, en utilisant comme éluants le tétrachlorure de carbone et le chloroforme. On purifie, à nouveau par chromatographie sur colonne de silice, le produit brut séparé, et l'on obtient 1,22 g de **2b**,  $F = 100^\circ$  déc.

*Anal.* Calc. pour  $C_9H_5N_7O_4$ : C, 39,28; H, 1,83; N, 35,61. Trouvé: C, 39,37; H, 1,72; N, 35,70.

Préparation de **3b** et **4b**.

On dissout 730 mg d'azidotriazole-1,2,4 et 1,240 g de dinitro-2,4 fluorobenzène dans 8-10 ml de diméthylsulfoxyde. On ajoute goutte à goutte une quantité équimoléculaire de triéthylamine (solution à 30% dans l'acétone). On laisse le mélange pendant deux jours à la température ambiante puis on le fait passer sur une colonne de silice (éluants: tétrachlorure de carbone et ensuite mélange 1:1 de tétrachlorure et chloroforme). Les deux composés différents des produits de départ sont à nouveau séparés par colonne. Le premier produit élué (0,31 g, Rdt = 17%) est l'azido-5 (dinitro-2',4')phényl-1 triazole-1,2,4 (**4b**),  $F = 123-125^\circ$ .

*Anal.* Calc. pour  $C_8H_4N_8O_4$ : C, 34,79; H, 1,46; N, 40,58. Trouvé: C, 34,63; H, 1,52; N, 40,51.

Le second produit élué, **3b** (1,25 g, Rdt = 68%), fond à 147-148°.

*Anal.* Calc. pour  $C_8H_4N_8O_4$ : C, 34,79; H, 1,46; N, 40,58. Trouvé: C, 34,72; H, 1,50; N, 40,39.

Acétyl-1 azido-2 imidazole (**2b**).

On maintient en agitation pendant 1 h 0,545 g d'azido-2 imidazole récemment préparé, 2 ml d'anhydride acétique, une petite quantité d'acétate de sodium et 5-10 ml d'éther. On ajoute 50 ml d'éther et on lave avec une solution froide de bicarbonate. Après évaporation de l'éther on chromatographie le résidu sur colonne de silice (éluant: benzène, pour éliminer l'excès d'anhydride acétique, et ensuite mélanges benzène/chloroforme). On obtient 0,67 g (Rdt = 90%) de **2b**,  $F = 78-79^\circ$ .

*Anal.* Calc. pour  $C_5H_5N_5O$ : C, 39,73; H, 3,33; N, 46,35. Trouvé: C, 39,60; H, 3,25; N, 46,24.

Acétyl-1 azido-3 triazole-1,2,4 (**3b**).

On traite 0,55 g d'azidotriazole-1,2,4 avec 2 ml d'anhydride acétique et 2 ml de tétraméthyléthylénediamine dans 30 ml d'éther. On maintient la solution à reflux pendant 3 h, ajoute 30 ml d'éther et lave à l'eau à 0°. On élimine l'éther et sépare le résidu sur colonne de silice (éluant: benzène et ensuite un mélange 98:2 benzène/éthanol anhydre). On obtient 0,65 g (Rdt = 85%) d'un seul produit,  $F = 68-69^\circ$ .

## Remerciements.

Nous remercions le Dr. V. Gotor, du laboratoire de Chimie Organique, Zaragoza, pour la réalisation de quelques spectres de RMN, et David Mauleón et David Andreu, Barcelone, par l'obtention des spectres à température variable.

## BIBLIOGRAPHIE

(1) Publications précédentes de cette série: J. Vilarrasa et R. Granados, *J. Heterocyclic Chem.*, **11**, 867 (1974), et réf. 5.

(2) Correspondance à cet auteur; adresse actuelle: Depart-

amento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Zaragoza, España.

(3) R. N. Butler, *Chem. Ind.*, 371 (1973).

(4) "The Chemistry of the Azido Group", S. Patai, Ed., Interscience London, 1971, p. 116, 381, 510.

(5) E. Meléndez et J. Vilarrasa, *An. Quim.*, **70**, 966 (1974).

(6) E. Alcalde, J. Mendoza et J. Elguero, *J. Heterocyclic Chem.*, **11**, 921 (1974).

(7) Récemment, lorsque la partie expérimentale de ce travail était déjà faite, Alcalde et coll. ont communiqué (*Tetrahedron Letters*, 1523 (1975)) que l'acétyl-1 azido-2 imidazole se trouve en équilibre dans le DMSO-d<sub>6</sub> avec la forme bicyclique correspondante, en accord avec notre observation.

(8) En accord avec ce que l'on connaît sur l'alkylation en milieu basique des *s*-triazoles N-H: la densité de charge est plus grande autour de N-1 et N-2 que sur N-4; en conséquence, on doit obtenir préférentiellement les deux isomères alkylés sur N-1 et N-2, comme l'expérience le confirme.

(9) R. Jacquier, M. L. Roumestant et Ph. Viallefont, *Bull. Soc. Chim. France*, 2634 (1967).

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

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

(12) Mesuré par l'intégration relative de chaque isomère sur le spectre RMN; solvant: DMSO-d<sub>6</sub> net, sans TMS; concentration de l'échantillon: ~ 10%; déviation moyenne de  $K_T = \pm 0,01$ .

(13) H. E. Avery, "Basic Reaction Kinetics and Mechanisms", McMillan, London, 1974, p. 69.

(14) T. Sasaki, K. Kanematsu et M. Murata, *Tetrahedron*, **27**, 5121 (1971).

(15) C. Wentrup, *ibid.*, **26**, 4969 (1970).

(16) Yu. N. Sheinker, I. Ya. Postovskii, N. P. Bednyayina, L. B. Senyavina et L. F. Lipatova, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, **141**, 1388 (1961).

(17) M. Tisler, *Synthesis*, 123 (1973).

(18) J. H. Boyer et E. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 4671 (1959).

(19) Voir par exemple: M. J. S. Dewar et G. J. Gleicher, *J. Chem. Phys.*, **44**, 759 (1966).

(20) Nous ne parlons pas ici des anions de ces azidoazoles, puisqu'il est bien démontré que les anions de l'azido-3 pyrazole (6) et de l'azido-2 imidazole (21) évoluent lentement vers un système bicyclique, tandis que les anions de l'azidotriazole-1,2,4 et de l'azidotétrazole ne le donnent pas, même au bout de six mois (21). Dans le spectre RMN (DMSO-d<sub>6</sub>/eau lourde/hydroxyde de sodium) de l'azido-2 imidazole, constitué initialement par un singulet à  $\delta$  6,89, apparaissent bientôt deux doublets ( $J = 1,5$  Hz) centrés à  $\delta$  7,21 et 7,43, attribuables à l'anion bicyclique, tandis que le signal à 6,89 disparaît; en acidifiant la solution de l'échantillon le processus inverse a lieu et à la fin on récupère intact l'azido-2 imidazole initial. On peut suivre aussi l'évolution de la cyclisation par UV (la disparition du maximum à 260 nm dans l'hydroxyde de sodium 1M suit une cinétique de premier ordre,  $t_{1/2} = 48$  h).

(21) J. Vilarrasa, Thèse, Barcelone, 1974.

(22) B. T. Storey, W. W. Sullivan et C. L. Moyer, *J. Org. Chem.*, **29**, 3118 (1964). English Summary.

Some derivatives of 2-azidoimidazole and 3(5)azido-*s*-triazole were prepared to investigate the possibility of an azido/tetrazole equilibrium in these compounds. An explanation for observed differences in azido/tetrazole equilibrium between azole series and azine or thiazole series is suggested.