

Georges Maury, Souad Fkikh-Tétouani, Jean Arriau, Henri Sauvaitre

Département de Chimie, Faculté des Sciences, Rabat, Maroc

et

Antoine Bernardini

Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique, Université des Sciences et Techniques du Languedoc,
34060, Montpellier Cedex, France

Reçu le 31 Janvier 1977

L'étude cinétique de la substitution des *N*-méthyl-halogénatriazoles-1,2,4 isomères par la pipéridine et l'ion méthoxyde montre que l'isomère méthyl-1 halogén-5 est plus réactif que l'isomère méthyl-4 halogén-3, le moins réactif étant l'isomère méthyl-1 halogén-3. L'application de diverses méthodes de calcul théoriques montre que l'examen des charges frontières et le modèle à liaison délocalisée traduisent le mieux les différences de réactivité constatées expérimentalement.

J. Heterocyclic Chem., 14, 1311 (1977)

L'examen de la littérature montre que les études quantitatives de la réactivité des *N*-méthyl-halogénatriazoles-1,2,4 concernent surtout les noyaux substitués au niveau d'un carbone nucléaire. La présence de ce substituant, souvent un groupe nitro (1), rend difficile la comparaison de la réactivité du triazole correspondant avec celle des autres *N*-méthyl-halogénatriazoles, non substitués par ailleurs. Les seules données quantitatives relatives aux méthyl-1 halogénatriazoles-1,2,4 non C-substitués concernent la substitution du méthyl-1 bromo-5 triazole-1,2,4 par la pipéridine (2). Disposant des *N*-méthyl-halogénatriazoles 1 à 6 (3), nous avons étudié les cinétiques de substitution de ces substrats par la pipéridine et le méthoxyde de sodium, nucléophiles les plus couramment employés et qui permettent la comparaison avec les autres azoles. Parallèlement, nous avons examiné, par le biais de modèles simples de la chimie quantique, la réactivité des halogénatriazoles 1 à 6 et comparé les données de l'expérience aux résultats du calcul.



1 (X = Cl, R = H)

4 (X = Br, R = H)

7 (X = NC₂H₁₀, R = H)

10 (X = OCH₃, R = H)

13 (X = Cl, R = CH₃)

16 (X = Br, R = CH₃)



2 (X = Cl, R = H)

5 (X = Br, R = H)

8 (X = NC₂H₁₀, R = H)

11 (X = OCH₃, R = H)

14 (X = Cl, R = CH₃)

17 (X = Br, R = CH₃)



3 (X = Cl, R = H)

6 (X = Br, R = H)

9 (X = NC₂H₁₀, R = H)

12 (X = OCH₃, R = H)

15 (X = Cl, R = CH₃)

18 (X = Br, R = CH₃)

Les *N*-méthyl chloro- ou bromotriazoles 1 à 6 réagissent avec la pipéridine et le méthoxyde de sodium dans le méthanol pour conduire aux *N*-méthyl-pipéridinotriazoles 7 à 9 ou aux *N*-méthyl-méthoxytriazoles 10 à 12, respectivement. Toutefois, les méthoxydeshalogénations des halogénatriazoles 1 et 4 effectuées à 100-125° sont plus complexes que les autres et conduisent à plusieurs produits dont le produit de substitution attendu, 10. Pour cette raison, ces deux composés ont nécessité une

étude quantitative particulière dont les résultats seront rapportés ultérieurement.

Des résultats analogues ont été obtenus à partir des halogénatriazoles *C*-méthylés homologues 13-18, les méthoxydeshalogénations ayant été effectuées par le méthoxyde de sodium dans le méthanol ou par la potasse méthanolique (13). Comme dans la série R = H, les isomères halogén-3, 13 et 16, sont nettement moins réactifs que 14, 15, 17 et 18. Notons aussi que dans cette série, un seul produit de substitution est obtenu dans chaque cas.

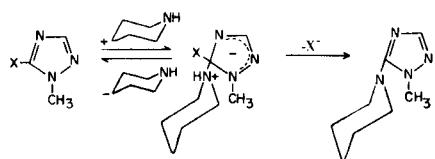
Les études cinétiques de la pipéridinodeshalogénéation des triazoles 1 à 6 et de la méthoxydeshalogénéation des triazoles 2, 3, 5 et 6 ont été réalisées (Tableau 1). Toutes les cinétiques étudiées sont du deuxième ordre, aucun effet catalytique n'ayant été noté (4). La vitesse est peu influencée par la nature de l'halogène mais dépend, par contre, nettement du site de *N*-méthylation. Le classement suivant, par ordre de réactivité décroissante, a été établi en admettant que les résultats obtenus dans la pipéridine ou une solution méthanolique concentrée de pipéridine sont comparables: 5 > 2 > 6 > 3 > 4 > 1 (Classement valable pour la pipéridinodeshalogénéation et la méthoxydeshalogénéation).

Ces relations sont également vérifiées en partie par les résultats de Pevzner et collaborateurs concernant les substitutions nucléophiles de nitro- et halogén-nitro *N*-méthyl triazoles-1,2,4 (1a,c). Les données du tableau 1 sont directement comparables aux constantes de vitesse correspondantes publiées dans la littérature (notamment celles déterminées par Barlin (2)) et permettent de situer les triazoles étudiés dans l'échelle de réactivité des *N*-méthyl-halogénatoazoles.

Les résultats cinétiques obtenus sont compatibles avec le mécanisme rencontré le plus souvent dans ce genre de réaction en chimie hétérocyclique (schéma 1) (2,4,5,6). Il s'agit d'un mécanisme en deux étapes, la première étant

cinétiquement déterminante. L'intermédiaire réactionnel (complexe sigma de Meisenheimer) n'a pas été observé en rmn comme c'est souvent le cas avec les composés halogénés. On a noté un faible effet de solvant dans le cas de la pipéridinodéchloration de **2** où le remplacement du solvant méthanol par l'acétonitrile entraîne une diminution de la vitesse: à 80°, $k(\text{méthanol})/k(\text{acétonitrile}) \approx 4$. Les effets stériques apparaissent peu importants. En effet, s'ils opéraient, l'approche du substrat par le nucléophile devrait être plus difficile dans le cas de **2**, **3**, **5**, **6** qui sont, au contraire, les composés les plus réactifs. D'autre part, la faible augmentation de vitesse constatée entre les dérivés bromés et les dérivés chlorés n'est pas compatible avec une éventuelle diminution importante de l'interaction stérique intramoléculaire entre groupes halogéno et *N*-méthyle, lorsqu'on atteint l'état de transition.

Schéma 1



Parallèlement à l'étude expérimentale, un examen théorique de la réactivité des halogénotriazoles **1** à **6** a été effectué à l'aide d'une méthode HMO avec technique itérative ω (7) et de la méthode CNDO/2 utilisée dans son formalisme original (8). Dans le cas du formalisme HMO, deux modèles de réactivité théorique ont été retenus: le modèle de Wheland (9) et le modèle de liaison délocalisée (10). Un calcul préliminaire effectué en CNDO/2 montrant que le squelette σ des substrats étudiés reste pratiquement invariant, il nous a paru raisonnable, dans notre étude, de comparer les charges des carbones nucléaires portant un même substituant (halogène) indépendamment de leurs positions dans l'hétérocycle.

Pour les deux séries de dérivés halogénés considérés, les indices de charge et indices de liaison calculés sont rassemblés dans le tableau 2. Les données du calcul font apparaître une inversion entre l'ordre de réactivité prévu par les indices de charge π (**3** > **2** > **1** et **6** > **5** > **4**) et les charges frontières (**2** > **3** > **1** et **5** > **6** > **4**). Dans tous les cas, les indices de charge montrent que les formes **1** et **4** sont les moins réactives et que la réactivité est plus marquée pour les dérivés bromés que pour les dérivés chlorés. Les indices de liaison C-X, que l'on peut en première

Tableau 1

Résultats des études cinétiques

Pipéridinodéhalogénations			Méthoxydeshalogenations		
Substrat	t°C	k ^d (1.mole ⁻¹ .sec ⁻¹)	Substrat	t°C	k ^d (1.mole ⁻¹ .sec ⁻¹)
1 (a)	130.0	7.6.10 ⁻⁸	2 (c)	45.0	4.5.10 ⁻⁵
	140.0	2.2.10 ⁻⁷		55.0	1.1.10 ⁻⁴
	150.0	4.0.10 ⁻⁷		65.0	2.5.10 ⁻⁴
2 (b)	60.0	1.1.10 ⁻⁶	3 (c)	70.0	8.6.10 ⁻⁵
	70.0	2.7.10 ⁻⁶		80.0	1.9.10 ⁻⁴
	80.0	5.4.10 ⁻⁶		90.0	4.9.10 ⁻⁴
3 (a)	70.0	1.3.10 ⁻⁷	5 (c)	48.0	6.2.10 ⁻⁵
	80.0	4.4.10 ⁻⁷		56.6	1.8.10 ⁻⁴
	90.0	1.0.10 ⁻⁶		65.0	4.0.10 ⁻⁴
				75.0	1.1.10 ⁻³
4 (a)	130.0	4.8.10 ⁻⁷	6 (c)	56.0	3.7.10 ⁻⁵
	140.0	1.0.10 ⁻⁶		70.0	1.3.10 ⁻⁴
	150.0	2.4.10 ⁻⁶		80.0	2.6.10 ⁻⁴
5 (b)	60.0	2.9.10 ⁻⁶			
	70.0	7.2.10 ⁻⁶			
	80.0	1.3.10 ⁻⁵			
6 (a)	70.0	8.8.10 ⁻⁷			
	80.0	1.4.10 ⁻⁶			
	89.6	2.4.10 ⁻⁶			

(a) Sans solvant. Domaine de variation des concentrations de l'halogénotriazole dans la pipéridine: 0,75 à 3,4 moles.l⁻¹. (b) Solutions méthanoliques. Halogénotriazole: 0,30 à 1,9 moles.l⁻¹. Pipéridine: 2,1 à 6,1 moles.l⁻¹. (c) Solutions méthanoliques. Halogénotriazole: 0,25 à 1,1 moles.l⁻¹. Méthoxyde de sodium: 0,35 à 1,9 moles.l⁻¹. (d) Valeurs moyennes déterminées en général à partir de trois mesures correspondant à différentes concentrations des réactifs.

approximation relier à la facilité de rupture de ces liaisons, fournissent un ordre de réactivité (**3** > **1** > **2** et **6** > **4** > **5**) différent de l'ordre expérimental constaté. Ceci traduit le fait que la rupture de la liaison C-X n'est certainement pas l'étape cinétiquement déterminante des réactions étudiées. Le modèle de Wheland conduit à un ordre de réactivité identique à celui des charges π et contraire à celui déduit des charges frontières (tableau 2).

Devant les conclusions divergentes obtenues par application de ces modèles statiques (charges π et charges frontières) et dynamiques (modèle de Wheland), nous avons eu recours au modèle à liaison délocalisée, ce modèle présentant l'avantage sur les techniques précédentes de prendre en compte de manière effective dans le calcul le réactif attaquant. L'énergie E_1 du complexe hétérocycle-réactif relatif à la structure **1** a été choisi comme référence et la grandeur $E_n - E_1$ ($n = 2, 3$) a été portée dans un diagramme en fonction du paramètre δ_R caractérisant la nature du réactif (10). (Cf. Figure 1). Comme dans l'examen des charges, la comparaison directe entre les énergies du modèle délocalisé des trois structures **1** à **3** nous a paru raisonnable. L'examen de la figure 1 montre que les structures **2** et **3** sont plus réactives que la structure **1** toujours énergétiquement défavorisée. Si $\delta_R < -1.2$,

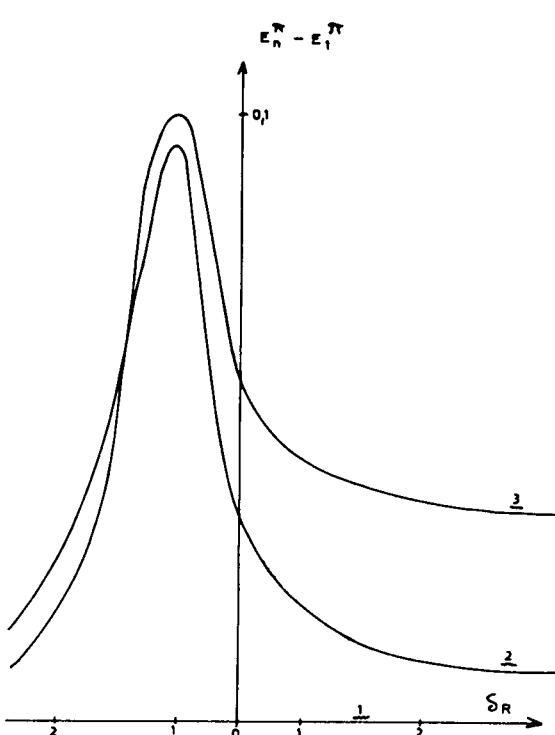
l'ordre de la réactivité est: **2** > **3** > **1**, tandis que si $\delta_R > -1.2$, il devient: **3** > **2** > **1**. L'expérience des calculs antérieurs utilisant le modèle à liaison délocalisée a montré que les valeurs négatives élevées de δ_R correspondent à des nucléophiles durs et les valeurs positives de δ_R à des nucléophiles mous (11,12). Puisque l'ion méthoxyde et la pipéridine sont considérés comme des réactifs nucléophiles durs, l'ordre de réactivité prévu par application du modèle à liaison délocalisée est **2** > **3** > **1** ce qui coïncide avec l'ordre déterminé expérimentalement.

En conclusion, on constate que l'examen des charges frontières et le modèle à liaison délocalisée traduisent convenablement les résultats expérimentaux malgré les approximations effectuées. Le modèle à liaison délocalisée prévoit par ailleurs la possibilité d'un ordre de réactivité différent en ce qui concerne les réactifs caractérisés par $\delta_R > -1$.

Tableau 2

Résultats des calculs théoriques

Substrats	Charges π		Charges de Wilberg	Charges frontières nucléophiles		Indices de liaisons C-X (HMO ω)	Energie de Wheland (ΔE en β)
	HMO	CNDO/2		HMO	CNDO/2		
1	1,060	1,037	1,826	0,067	0,401	0,1549	-2,84
2	0,991	0,991	1,826	0,675	0,512	0,1731	-2,59
3	0,977	1,048	1,862	0,593	0,467	0,0428	-2,56
4	1,065	--	--	0,073	--	0,1480	-2,83
5	0,996	--	--	0,688	--	0,1670	-2,57
6	0,982	--	--	0,609	--	0,0431	-2,46

Figure 1: Modèle à liaison délocalisée (substrats **1**, **2**, **3**).

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion, non corrigés, ont été pris en capillaires. Les spectres de rmn ont été enregistrés sur appareil Perkin-Elmer R-12B. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane interne.

Synthèse des *N*-méthyl-halogénotriazoles-1,2,4.

Les triazoles **1** à **6** et **13** à **18** ont été préparés par *N*-méthylation (à l'aide de l'iode de méthyle, du sulfate de méthyle ou du diazométhane) de l'halogénotriazole correspondant, lui-même obtenu dans la plupart des cas à partir d'un amino-3 triazole-1,2,4 par diazotation en présence d'un acide halohydrique (3,13). Le triazole **3** a été également préparé par action d'oxychlorure de phosphore sur la méthyl-4 triazole-1,2,4 one-3 (3).

Produits de substitution des halogénotriazoles **1** à **6**.

a. Pipéridinodeshalogénations.

Une solution de 0,01 mole de *N*-méthyl-halogénotriazole dans 5 à 10 équivalents de pipéridine est placée dans un tube scellé puis porté à 80° pendant 1 à 3 jours, selon les cas. Le précipité d'halogénure de pipéridinium est filtré. Le filtrat est évaporé à sec et le résidu dissous dans l'eau. La solution est neutralisée par addition de bicarbonate de sodium et extraite à l'éther. Par évaporation, on obtient un mélange huileux de composé de départ et de pipéridinotriazole (rmn). La purification du pipéridinotriazole liquide s'effectue par chromatographie sur alumine neutre.

- A partir de **1** ou de **4**, on obtient le pipéridinotriazole **7** purifié par chromatographie (éluant:benzène-chloroforme = 25-75) et isolé sous forme de liquide incolore.

Ce composé a été obtenu avec un rendement voisin de 50%; rrm (deutériochloroforme) δ ppm: NC₅H₁₀: 1,50 et 2,98; N-CH₃: 3,33; H-5: 7,75. Picrate de **7**: F = 174-175° (méthanol).

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₇N₇O₇: C, 42,53; H, 4,30; N, 24,81. Trouvé: C, 42,66; H, 4,41; N, 24,62.

- A partir de **2** ou de **5** (en solution méthanolique), on obtient le triazole **8** purifié par chromatographie (éluant:benzène-chloroforme = 10-90) et isolé sous forme de liquide incolore instable.

Ce composé a été obtenu avec un rendement voisin de 70%; rrm (deutériochloroforme) δ ppm: NC₅H₁₀: 1,54 et 3,00; N-CH₃: 3,53; H₅: 7,54. Picrate de **8**: F = 140-141° (méthanol); Litt. F = 141,5-142° (2).

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₇N₇O₇: C, 42,53; H, 4,30; N, 24,81. Trouvé: C, 42,66; H, 4,40; N, 24,87.

- A partir de **3** ou **6**, on obtient le triazole **9** purifié comme de le cas précédent.

Ce composé a été obtenu avec des rendements respectifs de 70% et 40%; rrm (deutériochloroforme) δ ppm: NC₅H₁₀: 1,40 et 2,85; N-CH₃: 3,25; H₅: 7,80. Picrate de **9**: F = 149-150° (méthanol).

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₇N₇O₇: C, 42,53; H, 4,30; N, 24,81. Trouvé: C, 42,65; H, 4,33; N, 24,83.

b. Méthoxydeshalogenations.

A 5 ml d'une solution contenant environ 3 équivalents de méthoxyde de sodium fraîchement préparé est ajouté 10⁻³ mole d'halogénotriazole. Le mélange placé en tube scellé est porté à 60-120°, pendant 3 à 48 h, selon les cas. L'halogénure de sodium formé est filtré, le filtrat évaporé et le résidu est versé dans 10 cm³ d'eau. L'extraction au chloroforme donne un résidu huileux contenant le composé de départ et le méthoxytriazole formé (rmn) qui est séparé sous forme liquide et purifié par chromatographie sur alumine neutre.

- A partir de **2** ou **5**, on obtient le triazole **11** purifié par chromatographie (éluant:benzène-chloroforme = 25-75).

Ce composé a été obtenu avec des rendements voisins de 70%; rrm (deutériochloroforme) δ ppm: OCH₃: 4,00; NCH₃: 3,53; H-3: 7,44. Picrate: F = 138-139° (méthanol).

Anal. Calculé pour C₁₀H₁₀N₆O₈: C, 35,08; H, 2,92; N, 24,56. Trouvé: C, 35,12; H, 3,01; N, 24,37.

- A partir de **3**, à 120-130°, on obtient le triazole **12** purifié par chromatographie (éluant:benzène-chloroforme = 25-75).

Ce composé a été obtenu avec des rendements voisins de 50%; rrm (deutériochloroforme) δ ppm: OCH₃: 4,07; NCH₃: 3,40; H-5: 7,80. Picrate: F = 163-164°.

Méthoxydeshalogenations des halogénotriazoles **13-18**.

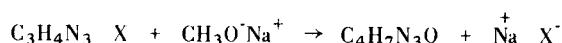
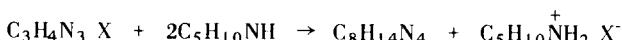
Les produits de substitution ont été préparés soit, comme décrit précédemment (13), par action du méthoxyde de sodium dans le méthanol, soit par action de la potasse en solution alcoolique: 2.10⁻³ moles d'halogénotriazole **14**, **15**, **17** ou **18** sont ajoutés à un mélange de 30 cm³ d'alcool (méthanol ou éthanol) et 2,5 g de potasse en poudre. Après 2 h de reflux,

l'alcool est évaporé et le produit extrait à l'éther à partir du résidu. La phase étherée contient l'halogénotriazole de départ et le produit de substitution. Le résidu insoluble dans l'éther est redissous dans l'eau distillée, la solution résultante est acidifiée à pH 5-6, puis évaporée. Une nouvelle extraction au chloroforme permet d'obtenir la triazolone correspondante si elle s'est formée. La substitution des halogénotriazoles **13** et **16** s'effectue de manière analogue dans une solution alcoolique de postasse, après 3 h à 150°. Les méthoxytriazoles obtenus par ce mode opératoire ont été comparés avec succès avec les échantillons préparés par action du méthoxyde de sodium sur les halogénotriazoles.

Cinétiques.

La pipéridine a été purifiée par distillations successives sur oxyde de baryum anhydre. Le méthoxyde de sodium a été préparé par introduction de sodium dans du méthanol anhydre à l'abri de l'humidité. Deux méthodes ont été utilisées pour suivre les études cinétiques. Les pipéridinodeshalogenations ont été suivies en utilisant la rrm par intégration des signaux des protons aromatiques correspondants. Une référence interne (trace de benzène) a permis de vérifier qu'aucune réaction secondaire ne se produit dans les conditions utilisées. Les méthoxydeshalogenations ont été suivies en utilisant la rrm et aussi en dosant, par la méthode de Charpentier-Volhard, les ions halogénure produits, après avoir vérifié la stabilité des réactifs et des produits dans les conditions du dosage.

Chacune de ces réactions a été étudiée à trois températures différentes et au moins trois fois à chaque température, en modifiant les concentrations initiales respectives des réactifs. Le calcul des constantes de vitesse a été réalisé en admettant les stoechiométries suivantes:



L'erreur expérimentale calculée est d'environ 5%, ce qui est attribuable principalement à la précision passable de l'intégration en rrm et ce qui rend aléatoire un calcul des grandeurs d'activation.

Remerciements.

Nous remercions vivement le Professeur Ph. Viallefond qui a été à l'origine de ce travail et les Professeurs J. Deschamps et R. Jacquier pour leur participation à des discussions très fructueuses.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1a) M. S. Pevzner, V. Y. Saramenko et L. I. Bagal, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 568 et 848 (1972); (b) N. N. Mel'nikova, M. S. Pevzner et L. I. Bagal, *Zh. Org. Khim.*, **9**, 799 (1973); (c) N. N. Mel'nikova, M. S. Pevzner et L. I. Bagal, *Reakts. Sposobn. Org. Soedin.*, 553 (1972); (d) M. S. Pevzner, V. Y. Saramenko et L. I. Bagal, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 117 (1972); (e) N. N. Mel'nikova, M. S. Pevzner, N. M. Malysheva et L. I. Bagal, *Zh. Org. Khim.*, **9**, 2535 (1973).

(2) G. B. Barlin, *J. Chem. Soc., (B)*, 641 (1967).

(3) A. Bernardini, P. Viallefond, J. Daunis, M. L. Rou mestant et A. Belhaj Soulami, *Bull. Soc. Chim. France*, 647 (1975).

(4) G. Guanti, S. Thea, C. Dell'Erba et G. Leandri, *J. Heterocyclic Chem.*, **12**, 945 (1975).

(5) G. Illuminati, "Advances in Heterocyclic Chemistry," **3**, 285 (1964), A. R. Katritzky, Ed., Academic Press, New York, N.Y.

- (6) M. Bosco, L. Forlani, P. E. Todesco et L. Troisi, *Chem. Commun.*, 1093 (1971).
- (7) J. Deschamps, J. Arriaud et P. Parmentier, *Tetrahedron*, **27**, 5779 (1971).
- (8) J. A. Pople et G. A. Segal, *J. Chem. Phys.*, **44**, 3289 (1966).
- (9) G. W. Wheland, *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 900 (1942).
- (10a) J. Bertran, O. Chalvet, R. Daudel, T. F. W. Mc. Killip et G. H. Shmid, *Tetrahedron*, **26**, 339 (1970); (b) O. Chalvet, T. Daudel et T. F. W. Mc. Killip, *ibid.*, **26**, 349 (1970).
- (11) O. Chalvet, R. Royer et P. Demerseman, *Bull. Soc. Chim. France*, 1483 (1970).
- (12a) J. Arriaud, O. Chalvet, A. Dargelos et G. Maury, *J. Heterocyclic Chem.*, **10**, 659 (1973); (b) J. Arriaud, O. Chalvet, A. Dargelos et G. Maury, *ibid.*, **11**, 1013 (1974).

(13) A. Bernardini, P. Viallefond, J. Daunis et M. L. Rou mestant, *Bull. Soc. Chim. France*, 1191 (1975).

English Summary.

Kinetic studies of the substitution of isomeric *N*-methyl-halogeno-1,2,4-triazoles with piperidine or the methoxide ion have been carried out. The experimental results show that the 1-methyl-5-halogeno isomer is more reactive than the 4-methyl-3-halogeno isomer. Various theoretical treatments of the reaction have been applied. The calculations show that the "frontier charge" and "delocalised bond" models give the best results.