

EQUILIBRE TAUTOMERE DU PHENYL-METHYL-PYRAZOLE EN SOLUTION AQUEUSE: MECANISME DE L'INTERCONVERSION

OLIVER BESAUDE, MARIANNE CHEVRIER et JACQUES-ÉMILE DUBOIS

Laboratoire de Chimie Organique Physique de l'Université Paris VII, Associé au C.N.R.S., 1, rue Guy de la Bresse, 75005 Paris-France

(Received in France 10 October 1977; Received in the UK for publication 5 January 1978)

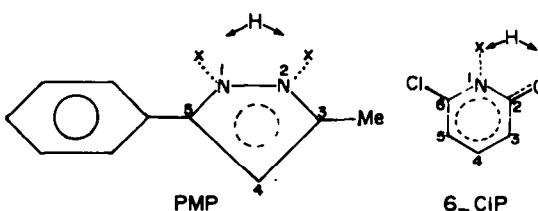
Résumé—La tautomerie du phényl-3-méthyl-5-pyrazole en solution aqueuse est étudiée par relaxation de saut de température. L'interconversion tautomère s'effectue par deux transferts de protons intermoléculaires successifs. La participation d'un mécanisme faisant appel à un transfert direct ou concerté est négligeable, contrairement à ce qui est observé avec les α -pyridones pour lesquelles la proximité des sites entre lesquels le proton est échangé est la même.

Abstract—The tautomerism of 3-phenyl-5-methyl-pyrazole in aqueous solution is studied by Temperature-jump relation spectrophotometry. The tautomeric interconversion implies two successive intermolecular proton-transfers. The participation of a direct or concerted proton-transfer mechanism is not observed, this contrasts with findings for α -pyridones in which proton exchange takes place between positions of similar proximity.

INTRODUCTION

La tautomerie des pyrazoles a été étudiée par de nombreuses techniques,¹ mais les seules données cinétiques que l'on possède ont été obtenues par RMN dans des solvants aprotiques^{2,3} et ont amené les auteurs à conclure que l'interconversion tautomère faisait appel à un mécanisme de transfert de protons concerté entre plusieurs molécules de substrat. Dans l'eau, l'existence d'un tel mécanisme est rare, et il a été montré par spectroscopie par relaxation de saut de température, que l'interconversion tautomère des hétérocycles procède par deux transferts de proton intermoléculaires successifs,⁴ mécanisme D (dissociatif) (Schéma 1), mais dans certains cas structurellement favorables, comme les pyridines possédant un groupement tautomérisable en position 2, un transfert de proton direct ou concerté se produit en plus. Le rapprochement d'observations fragmentaires rapportées dans la littérature semble indiquer^{4,5} que la distance entre les sites entre lesquels le proton est échangé, est déterminante.

L'examen des données cristallographiques du méthyl-3(5), phényl-5(3) pyrazole (PMP)⁶ et de la chloro-6, pyridone-2 (6-CIP)⁷ montre qu'à 5% près, la distance entre les sites occupés par le proton dans les différents tautomères est de 2.4 Å dans les deux cas:



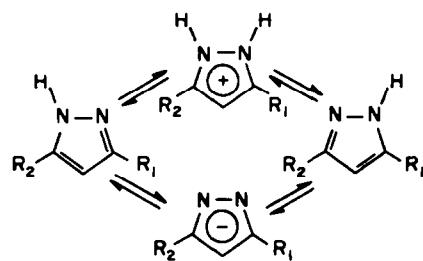
Or nous avons précédemment montré que la contribution du mécanisme concerté ou direct (mécanisme ND) à l'interconversion tautomère des pyridones-2 et des amino-2 pyridines est importante dans l'eau. Cette contribution dépend peu de la nature des atomes du

groupe tautomère (azote ou oxygène) et de la nature des autres substituants non tautomérisable; l'étude de l'interconversion tautomère d'un pyrazole, le PMP, permettra donc d'établir si la contribution du mécanisme ND ne dépend que de l'éloignement des sites. Le PMP constitue un système bien adapté à notre étude:

(a) Une seule tautomerie est envisageable.

(b) Il est peu ionisable, $pK_H = 2.92^8$ et $pK_D = 13.5$ ce qui, comme nous le verrons simplifie l'interprétation cinétique.

(c) Il absorbe dans le proche UV, ce qui est pour nous un impératif expérimental.



RESULTATS

La densité optique d'une solution aqueuse de PMP chauffée en quelques μ s⁹ par la décharge d'un condensateur varie en deux étapes:

(a) Une augmentation aussi rapide que le chauffage, que l'on attribue à une modification des bandes d'absorption, due à la solvatation.⁹

(b) Une augmentation plus lente que le chauffage, dont l'amplitude est proportionnelle à la concentration de substrat, et indépendante du pH et de la température entre 0 et 50°C. La constante de temps de relaxation dépend du pH et non de la concentration en substrat (Fig. 1), ses variations à 10°C sont bien décrites par l'équation:

$$\tau^{-1}(s^{-1}) = 64 \pm 40 + (0.69 \pm 0.02)10^{10} \bar{C}_{H^+} + (0.65 \pm 0.02)10^{10} \times C_{OH^-} \quad (1)$$

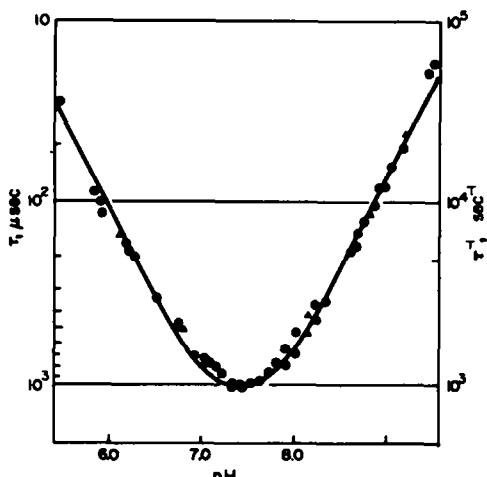


Fig. 1. Cinétique de l'interconversion tautomère du PMP en fonction du pH. En trait plein: corrélation entre les points expérimentaux par l'éq. (1). Concentrations en substrat: ●, $C = 1.3 \times 10^{-3}$ M; ▲, $C = 6.2 \times 10^{-4}$ M. Température: $t = 10^\circ\text{C}$.

avec un coefficient de corrélation $r = 0.99998$, \bar{C}_{H^+} et \bar{C}_{OH^-} représentent respectivement les concentrations en ions hydronium et hydroxyle dans la solution étudiée à la température finale.

Les paramètres de l'équation (1) sont obtenus par une régression linéaire pondérée.⁴

DISCUSSION

I. Attribution de la relaxation observée

Les caractéristiques de l'amplitude de relaxation permettent l'attribution de celle-ci à l'interconversion tautomère PMP-1-H \rightleftharpoons PMP-2-H. En effet, l'amplitude A_λ (à la longueur d'onde d'observation λ) pour un équilibre à deux corps $\text{A} \rightleftharpoons \text{B}$ s'exprime à partir de la loi de Van't Hoff sous la forme de l'équation (2):

$$A_\lambda = I \times c \times \Delta T \times \frac{\Delta H}{RT^2} \times \frac{K}{(1+K)^2} + \Delta \epsilon_\lambda \quad (2)$$

I représente le trajet optique en cm—ici 0.7; c, la

⁴La méthode de calcul est la même que dans la référence 4.

⁵Voir référence la pp. 18-22 et pp. 272-273. Une valeur moyenne de $\log f = -0.7$ peut être obtenue en rajoutant à la liste des composés de la p. 273: le triméthyl-3,4,5-, bromo-,4 pyrazole, bromo-4, méthyl 3(5) pyrazole, bromo-4, diméthyl-3,5 pyrazole dont les pK sont donnés dans la Réf. 8.

⁶L'écart relativement important observé entre l'eau à la force ionique 0.1 M et à la force ionique 5 M confirme que les deux tautomères sont en proportions comparables dans l'eau. En effet, notre expérience de l'effet de force ionique sur des systèmes tautomères voisins, montre que celui-ci est faible, sans doute parce que les coefficients d'activité de molécules neutres à 10^{-3} M restent voisins de l'unité.

⁷Il y a lieu de penser que le PMP-1-H prédomine dans les alcools et les solvants de basse constante diélectrique étant donné que le λ_{max} du PMP croît quand on passe de l'eau à l'alcool (Fig. 2); Or pour le PMP-1-Me, $\lambda_{\text{max}} = 253$ nm et pour le PMP-2-Me, $\lambda_{\text{max}} = 242$ nm (solutions aqueuses). Ce déplacement des λ_{max} s'explique par la perte de conjugaison entre le phénol et le pyrazole due à la gène stérique du méthyle¹ ou de l'hydrogène.⁶ D'autre part, d'après L. G. Tenameyer et C. Ainsworth (*J. Org. Chem.* 31, 1878 (1966)), le PMP-1-H prédomine dans le chloroforme.

concentration de substrat; T, la température finale après chauffage—ici 283 K; ΔT , l'amplitude du saut de température—ici 8°C; ΔH , l'enthalpie de tautomérisation; $\Delta \epsilon_\lambda$, la différence des coefficients d'extinction molaire des tautomères PMP-1-H et PMP-2-H à la longueur d'onde λ ; $K = ([\text{PMP-1-H}]/[\text{PMP-2-H}])$ la constante d'équilibre tautomère; A_λ est mesuré et I, c, ΔT , T sont des conditions expérimentales définies.

La constante d'équilibre peut être estimée à partir des pK de protonation¹ des dérivés méthylés PMP-1-Me ($\text{pK}_{1\text{Me}} = 2.77$) et PMP-2-Me ($\text{pK}_{2\text{Me}} = 2.61$). En effet, celle-ci est égale au rapport des constantes de protonation du PMP-1-H et du PMP-2-H soit, en première approximation: $K = K_{1\text{Me}}/K_{2\text{Me}}$. Mais il est reconnu⁸ que le phénol est en interaction avec le méthyl du dérivé 2-Me. Il est pourtant possible, à partir des valeurs de $\text{pK}_{1\text{Me}}$ et de pK_H (le pK du PMP non méthylé), d'obtenir une estimation ($\text{pK}'_{2\text{Me}}$) du pK du PMP-2-Me qui ferait abstraction de la gène stérique occasionnée par le méthyl, en remarquant que la méthylation d'un pyrazole quelconque augmente la basicité de celui-ci indépendamment⁸ de la nature des autres substituants.

D'où:

$$\frac{K_{1\text{H}}}{K_{1\text{Me}}} = \frac{K_{2\text{H}}}{K_{2\text{Me}}} = \frac{K_{1\text{H}} + K_{2\text{H}}}{K_{1\text{Me}} + K_{2\text{Me}}} = \frac{K_H}{K_{1\text{Me}} + K_{2\text{Me}}} = f \approx 0.2.$$

Ce qui permet d'obtenir une valeur plus correcte de la constante d'équilibre tautomère: $K = K_{1\text{Me}}/K_{2\text{Me}} = 0.4$ que nous utilisons dans ce travail. La différence des coefficients d'extinction molaire des tautomères ($\Delta \epsilon_\lambda$) est évaluée à partir des caractéristiques spectrales du PMP. En effet, les spectres UV du PMP dans différents solvants hydroxylés^c forment un faisceau isobestique résultant du déplacement de l'équilibre tautomère (Fig. 2).

Dans le méthanol, l'éthanol et l'isopropanol, les spectres sont superposables ce qui indique qu'une même forme (le PMP-1-H)⁴ prédomine nettement dans ces solvants, et que son spectre correspond à celui du PMP dans les alcools. En supposant (comme le justifie le point isobestique) que le spectre des tautomères pris individuellement ne dépend pas du solvant, il est possible de reconstituer le spectre du PMP-2-H en utilisant le spectre du PMP dans l'eau et la valeur de la constante

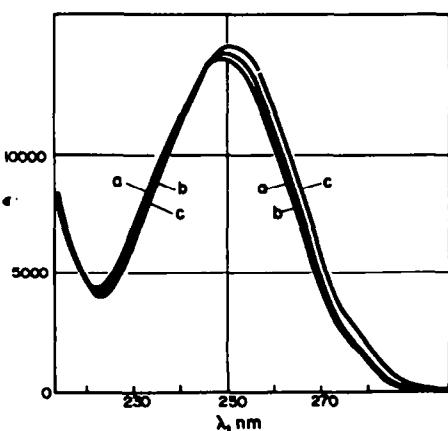


Fig. 2. Spectres UV du PMP dans: (a) tampon pH 7 force ionique 0.1 M; (b) tampon pH 7 5 M en perchlorate de sodium; (c) éthanol à 95%.

d'équilibre tautomère. On en déduit alors la valeur de $\Delta\epsilon_{\text{A}}$ à 280 nm: ($\Delta\epsilon_{280} = 800 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).

L'enthalpie de tautomérisation peut être obtenue:

(a) à partir d'une mesure de l'amplitude de relaxation et de l'équation 2; on obtient une valeur $\Delta H = 1600 \pm 300$ calories.

(b) à partir des variations de la quantité $A_{\text{A}} T^2$ avec la température, sachant que $\ln K$ varie comme $\Delta H/RT$. On vérifie ainsi la cohérence des propriétés de l'amplitude, car la valeur $\Delta H = 1600$ calories rend compte de l'invariance de l'amplitude avec la température (entre 0° et 50°C) à la précision des mesures près (10%).

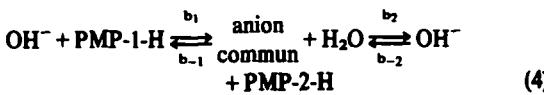
Par conséquent, l'attribution des phénomènes de relaxation observés à l'interconversion tautomère du PMP repose sur deux arguments indépendants.

(a) cohérence des propriétés de l'amplitude de relaxation avec une telle interprétation.

(b) les variations du temps de relaxation avec le pH sont celles d'un équilibre tautomère "normal"¹⁴ et les valeurs des constantes cinétiques sont celles que l'on attend pour le PMP d'après ses pK .⁴ Ce dernier argument est développé dans le paragraphe suivant.

II. Mécanisme de l'interconversion

La loi cinétique décrite par l'équation (1) correspond à une interconversion tautomère par le mécanisme D (schéma). En effet, l'équation (1) que l'on schématise par: $\tau^{-1} = k_0 + k_{\text{H}^+} \bar{C}_{\text{H}^+} + k_{\text{OH}^-} \bar{C}_{\text{OH}^-}$ est telle que les termes k_{H^+} et k_{OH^-} sont attribuables à l'interconversion catalysée respectivement par le proton (équation 3) et par l'ion hydroxyle (équation 4).



avec

$$k_{\text{H}^+} = \frac{a_1 a_2 + a_{-1} a_{-2}}{a_2 + a_{-1}} \sim a_1 \sim a_{-2}$$

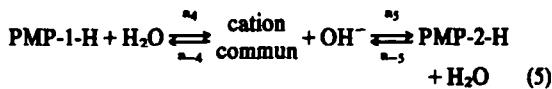
et

$$k_{\text{OH}^-} = \frac{b_1 b_2 + b_{-1} b_{-2}}{b_2 + b_{-1}} \sim b_1 \sim b_{-2}$$

a_1 et a_{-2} sont les vitesses de protonation d'une base azotée, et b_1 et b_{-2} sont les vitesses de réaction d'un acide azoté avec l'ion hydroxyle. Ce sont des réactions limitées par la diffusion des réactifs dont l'ordre de grandeur des constantes cinétiques est bien connu.¹⁰ Les valeurs trouvées après régression s'accordent avec les valeurs habituelles, étant donné^{4,11} que le PMP est à la fois un acide très faible et une base très faible.

On peut prévoir l'absence d'autocatalyse car les concentrations en cation et en anion du PMP sont toujours faibles devant celles du proton et de l'ion hydroxyle respectivement.

Le catalyse acide par l'eau (éqn 5):



implique une contribution⁴ ($k_0 \sim a_{-4}[(\text{K}_w/\text{K}_{1\text{H}}) + (\text{K}_w/\text{K}_{2\text{H}})]/2$) au terme constant (k_0), inférieure à 1 s^{-1} et de même on s'attend à une contribution⁴ de la catalyse basique par l'eau (éqn 6):



inférieure à l'erreur standard sur le terme constant (k_0).

Lorsqu'on ne peut pas expliquer, par la catalyse acido-basique de l'eau l'ordre de grandeur du terme indépendant du pH dans la loi de vitesse, on attribue⁴ ce terme au mécanisme ND mais dans le cas présent ce terme constant n'a pas de signification physique, car:

(a) les temps de relaxation sont mesurés à 3% près et tels que $\tau^{-1} \geq 1000 \text{ s}^{-1}$;

(b) le pH est déterminé à 0.02 unité près, d'où une erreur de 2% sur les \bar{C}_{H^+} et les \bar{C}_{OH^-} ;

(c) les mêmes données peuvent être corrélatées de façon aussi satisfaisante par l'équation:

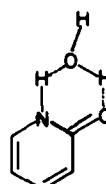
$$\tau^{-1}(\text{s}^{-1}) = (0.71 \pm 0.02)10^{10} \bar{C}_{\text{H}^+} + (0.67 \pm 0.02)10^{10} \bar{C}_{\text{OH}^-} \quad (7)$$

avec un coefficient de corrélation $\rho = 0.99997$, et dont les paramètres sont compris dans les limites d'erreur de ceux de l'éqn 1.

Dans l'interconversion tautomère des solutions aqueuses de pyrazole, la contribution du mécanisme ND de transfert de proton direct ou concerté, si elle existe, est inférieure à 100 s^{-1} soit 400 fois moins efficace que dans le cas de la 6-C1P.

Cette observation est confirmée par une étude effectuée sur la tautomérisation des pyrazo-[3,4-d] pyrimidines.¹²

La proximité des sites entre lesquels le proton est échangé, est une condition nécessaire à l'existence d'un mécanisme de transfert ND, mais l'orientation des liaisons liant l'hydrogène mobile au substrat est déterminante. Ce fait tend à favoriser l'hypothèse d'un transfert de proton concerté avec participation du solvant, en effet un "pontage" par une molécule d'eau apparaît plus favorable dans le cas des pyridones¹³ que dans le cas des pyrazoles en raison de l'angle formé par les liaisons rattachant les hydrogènes mobiles au substrat.



PARTIE EXPERIMENTALE

Le PMP¹⁴ a été obtenu par action de l'hydrazine sur l'acétyl-acétophénone dans l'éther et cristallisé dans le chloroforme. Les dérivés méthylés¹⁴ du PMP ont été obtenus soit par méthylation du PMP par MeI dans le diméthyl acétamide soit par condensation de la méthyl-hydrazine sur l'acétyl-acétophénone dans l'éther. Les dérivés sont isolés par CPV sur une colonne SE 30-10 à 100°C, authentifiés par leur spectre RMN,¹⁵ et leur pureté contrôlée par CCM sur silice en éluant au chloroforme.

Les pK sont mesurés à partir des spectres UV de solutions tamponnées de pH connus.

Les mesures cinétiques sont effectuées par relaxation de saut

de température (chauffage par effet JOULE) à l'aide du montage précédemment décrit."

Remerciements—Nous remercions le Dr. José Elguero de l'Université d'Aix-Marseille III et les Drs. Marc Dreyfus et Guy Dodin pour de fructueuses discussions.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky et P. Linda, *The Tautomerism of Heterocycles* Supp. No. 1 in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Academic Press, London (1976); ^{1b}L. B. Tensmeyer et C. Ainsworth, *J. Org. Chem.* **31**, 1878 (1966).
- ²M. L. Roumestant, P. Viallefond, J. Elguero et R. Jacquier, *Tetrahedron Letters* **495** (1969); M. T. Chenon, C. Coupry, D. M. Grant et R. J. Pugmire, *J. Org. Chem.* **42**, 659 (1977).
- ³A. N. Nesmeyanov, E. B. Zavelovich, V. N. Babin, N. S. Kochetkova et E. I. Fedin, *Tetrahedron* **31**, 1461 (1975); V. N. Babin, E. B. Zavelovich et E. I. Fedin, *Z. Naturforsch.* **31**, 353 (1976).
- ⁴O. Bensaude, M. Dreyfus, G. Dodin et J. E. Dubois, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 4438 (1977).
- ⁵H. Beens, K. H. Grellmann, M. Gurr et A. H. Weller, *Disc. Faraday Soc.* **39**, 183 (1965); G. Maas et F. Peters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **11**, 428 (1972) et F. Peters, *Acustica* **28**, 159 (1973).
- ⁶E. N. Maslen, J. R. Cannon, A. H. White et A. C. Willis, *J. Chem. Soc., Perkin II* **1298** (1974); F. H. Moore, A. H. White et A. C. Willis, *J. Chem. Soc. Perkin II* **1068** (1975).
- ⁷J. Almlöf, A. Kvick et I. Olovsson, *Acta Cryst. (B)* **27**, 1201 (1971) pour la 6 - chloro - 2 - hydroxypyridine (tautomère hydroxy) et la pyridone - 2 - (tautomère oxo) on supposera que le substituant n'affecte pas la région N-C-O.
- ⁸J. Elguero, E. Gonzalez et R. Jacquier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **4733** (1968).
- ⁹Le dispositif expérimental a été décrit par M. Dreyfus, G. Dodin, O. Bensaude et J. E. Dubois, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 2369 (1975) avec les modifications introduites dans la Réf. 4.
- ¹⁰M. Eigen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **3**, 1 (1964).
- ¹¹D. Grimshaw et E. Wyn-Jones, *J. Chem. Soc. Faraday II* **69**, 168 (1973).
- ¹²G. Dodin, M. Dreyfus, O. Bensaude et J. E. Dubois, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 7257 (1977).
- ¹³J. S. Kwiatkowski et B. Szczodrowska, *Chem. Phys.* **27**, 389 (1978).
- ¹⁴K. Von Auwers et H. Stuhlmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **59**, 1043 (1926).