

Georges Tarrago et Abdelkrim Ramdani

Laboratoire de synthèse et d'étude physicochimique d'hétérocycles azotés,  
Université des Sciences et Techniques du Languedoc, Place E. Bataillon, 34060 Montpellier Cédex, France

et

José Elguero et Modesta Espada

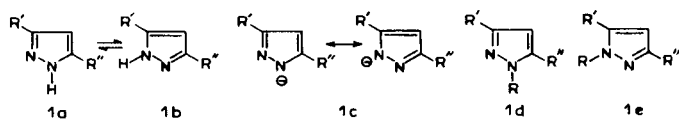
Laboratoire de Chimie Moléculaire, Université d'Aix-Marseille III,  
Rue H. Poincaré, 13397 Marseille Cédex 4, France

Reçu le 7 Janvier 1979

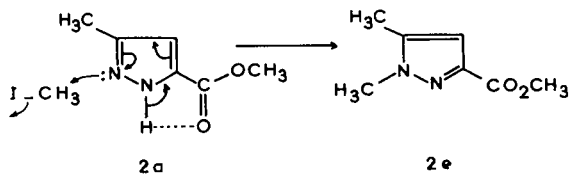
L'étude de la *N*-butylation et de la *N*-benzylation de neuf pyrazoles, diversement substitués en positions 3 et 5, a été effectuée en milieu neutre et en milieu basique (catalyse par transfert de phase). L'orientation de la réaction dépend fortement de la méthode employée, quand le pyrazole de départ porte en position 3 (ou 5) un substituant qui a une paire libre en *ortho* (pyrazolyle ou pyridyle). Les différents produits ont été identifiés par rmn du proton.

*J. Heterocyclic Chem.*, **17**, 137 (1980).

L'alkylation du pyrazole est une réaction connue depuis fort longtemps et très fréquemment utilisée (1,2,3). Malgré cela de nombreux aspects obscurs demeurent et en particulier celui qui détermine la proportion d'isomères obtenus par alkylation d'un pyrazole "asymétrique" ( $R' \neq R''$ ).



Les résultats de la littérature montrent que le rapport **1d/1e** dépend des conditions expérimentales et, principalement, du fait d'utiliser la molécule neutre, **1a**  $\rightleftharpoons$  **1b**, ou l'anion conjugué, **1c**. Un exemple particulièrement net est celui qui concerne le méthyl-3(5) méthoxycarbonyl-5(3) pyrazole ( $R' = \text{CH}_3$ ,  $R'' = \text{CO}_2\text{CH}_3$ ); selon les indications de la littérature, rapportées dans la référence (3), l'action de l'iodure de méthyle sur la molécule neutre conduit exclusivement à l'isomère diméthyl-1,5 méthoxycarbonyl-3 pyrazole (**2e**), tandis que la méthylation de l'anion **2c** donne principalement l'isomère **2d**. Pour expliquer ce résultat (3), on postule une liaison hydrogène entre le NH de la molécule neutre et le groupement ester de la position 5 qui, en stabilisant le tautomère **2a**, oriente la réaction vers l'isomère **2e**.



Résultats obtenus.

Les alkylations en milieu neutre ont été effectuées par du bromure de benzyle (et plus rarement par du bromo-1 butane) en présence d'iodure de potassium (4). L'entité réactive est vraisemblablement l'iodoalkane, car nous avons vérifié que le bromobutane seul ne réagit pas dans les conditions utilisées.

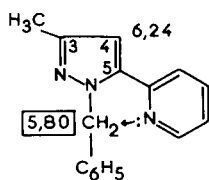
Les alkylations (chlorure de benzyle, bromobutane) en milieu alcalin ont été effectuées en catalyse par transfert de phase, méthode dont il a été montré (6) qu'elle donne d'excellents résultats pour préparer des *N*-alkylpyrazoles.

Les pourcentages d'isomères obtenus qui figurent dans le Tableau I ont été déterminés par rmn du proton.

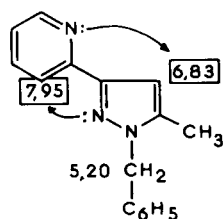
Identification des *N*-alkylpyrazoles.

En général les mélanges d'isomères ont été étudiés directement en rmn, soit dans le tétrachlorure de carbone, soit dans le deutérochloroforme. Dans certains cas les produits ont été séparés par chromatographie liquide et étudiés en rmn, mais dans tous les cas, les mélanges obtenus par les deux méthodes d'alkylation étant de composition différente, il n'y a pas eu de difficulté pour savoir reconnaître le groupe de signaux d'un isomère. L'attribution des signaux n'a pas posé des problèmes, étant donné l'expérience que nous avons sur ce genre de composés (7). Particulièrement utile a été le fait que le méthyle de la position 5 (isomère **e**) est couplé avec le proton  $H_4$  ( $^4J \cong 0.7$  Hz), tandis que celui de la position 3 (isomère **d**) ne l'est pas. Les résultats sont réunis dans le Tableau II.

Les seuls composés qui présentent des signaux "anormaux" sont ceux des séries **9** et **11**. Le déblindage des signaux encadrés (ci-dessous) des composés **9d(Bz)** et **9e(Bz)** est du à la proximité de l'atome d'azote de la pyridine (valeurs dans le tétrachlorure de carbone):

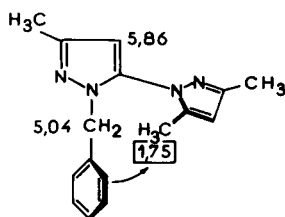


9d (Bz)

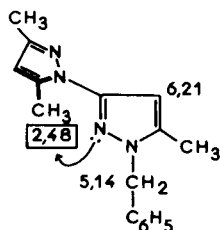


9e (Bz)

On n'observe pas le même phénomène en série pyrazolique **11**, ni sur le CH<sub>2</sub> benzylique ni sur le proton H<sub>4</sub>, à cause, vraisemblablement, de la torsion plus importante du substituant pyrazolyle. Néanmoins, les méthyles en positions 5' des isomères **11d**(Bz) et **11e**(Bz) apparaissent à des champs exceptionnellement forts pour **11d** (blindage par le phényle?) et faibles pour **11e** (effet du doublet du pyrazole?).



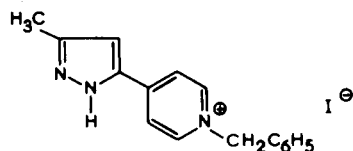
11d (Bz)



11e (Bz)

#### Discussion des résultats.

Avant de commencer la discussion, il faut faire remarquer que dans deux cas (Tableau I) nous n'avons pas pu comparer les deux méthodes d'alkylation. Le premier concerne le pyrazole **5** où, en milieu basique, l'ester se saponifie et l'acide correspondant reste, sous forme d'anion, dans la phase alcaline; de telles saponifications, dans les conditions de la catalyse par transfert de phase, ont déjà été signalées (8). L'autre concerne le pyrazole **10**, où, en milieu neutre, nous avons isolé uniquement le sel **10f**:



10f

L'étude en rmn du carbone-13 et celui du proton dans l'acide trifluoroacétique (9) (voir partie expérimentale) démontrent sans ambiguïté qu'il s'agit d'un sel dérivé d'un produit différent de ceux, **10d** et **10e**, obtenus en milieu basique.

Ensuite, dans l'introduction, nous avons dit que, d'après les indications de la littérature (3), l'alkylation en milieu neutre de l'ester **2a** conduit exclusivement au

dérivé **2e**. Ce résultat n'est pas vérifié dans le cas de l'ester éthylique **5a** où nous obtenons un mélange de dérivés **5d** et **5e**, le premier étant prédominant.

Pour faciliter la discussion nous avons réuni dans le Tableau III les pourcentages d'attaque en position β et les différences d'énergie correspondantes, ΔG, en kcal/mole à 25° [ΔG<sup>25</sup> = 0,592 ln K, K = (% d'attaque en β) / (% d'attaque en α)].

Les résultats en milieu basique sont faciles à interpréter: on obtient d'une façon prédominante l'isomère le moins encombré, si l'on classe les substituants dans l'ordre Ar > ArCH<sub>2</sub> > CH<sub>3</sub> > H.

En milieu neutre on doit distinguer les pyrazoles possédant des substituants ayant des paires libres en *ortho*, séries **7**, **8**, **9** et **11**, de ceux qui n'en ont pas, séries **4**, **6** et **10** (dans ce dernier cas l'attaque se produit sur l'atome d'azote pyridinique avec formation de **10f**). Pour les premiers, on observe une augmentation notable de la proportion d'attaque β: comparer **4** avec **9** et **11** et **6** avec **7** et **8**. On note aussi des différences significatives entre **7** et **8** d'une part et entre **9** et **11** d'autre part. Si, comme nous le pensons, cet effet est lié à la basicité de l'atome d'azote du substituant (sur lequel nous avons représenté la paire libre dans le Tableau III), l'effet du groupement éthoxycarbone (série **8**) est de diminuer cette basicité et, partant, le pourcentage d'attaque en β.

La différence entre les séries **9** et **11** est plus difficile à interpréter. Elle correspond, peut être, à la nature électronique différente d'un substituant pyridinyl, arenologue d'un acétyle (10), et d'un substituant *N*-pyrazolyl, arenologue d'un halogène (10); différence qui peut se repercuter au niveau de la réactivité des deux atomes d'azote pyrazoliques.

Le résultat obtenu en milieu neutre, attaque du côté le plus encombré si le substituant possède un atome d'azote convenablement placé, est très surprenant. Nous n'avons trouvé ni d'exemple analogue dans la littérature, ni d'explication simple. Des explications plus osées, stabilisation de l'état de transition S<sub>N</sub>2 par la paire libre pyridinique, transfert intramoléculaire du groupe alkyle (S<sub>N</sub>2 avec rétention), ne pouvant pas être soutenues par des preuves expérimentales, nous laissons pour des travaux ultérieurs l'élucidation de ce mécanisme.

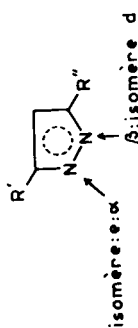
Enfin la colonne ΔΔG<sup>25</sup> du Tableau III montre la différence de comportement entre les deux méthodes d'alkylation; ce terme traduit en énergie la préférence de l'attaque β dans le cas de la molécule neutre.

On voit que si aucun des deux substituants ne possède d'hétéroatome, cas des pyrazoles **3**, **4** et **6**, ΔΔG<sup>25</sup> est de l'ordre de 0,2 kcal/mole; tandis que la présence d'un substituant pyrazolique ou α-pyridinique augmente ΔΔG<sup>25</sup> qui atteint 1 à 2 kcal/mole.

Le changement d'orientation dans la réaction d'alkyl-

Tableau I

Résultats obtenus dans l'alkylation des pyrazoles



No.	Pyrazole	R'	R''	isomère: e	isomère: d	Reactif	Conditions	% d'attaque $\beta$ (% d'isomères d)
3	méthyl-3(5)	CH <sub>3</sub>	H			ClCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(c)	63
						BrCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> /IK	(d)	72
4	méthyl-3(5) phényl-5(3)	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>			Br(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	(c)	18
						ClCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(c)	18
						BrCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> /IK	(d)	28
5	méthyl-3(5) éthoxycarbonyl-5(3)	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			ClCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(c)	Saponification 65
						BrCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> /IK	(d)	
6	méthyl-3(5) benzyl-5(3)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>			ClCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(c)	36
						BrCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> /IK	(d)	40
7	Triméthylidipyrazolylméthane	CH <sub>3</sub>	(a)			Br(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	(c)	28
						Br(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> /IK (b)	(d)	65
						ClCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(c)	27
						BrCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> /IK	(d)	67
8	Diméthyléthoxycarbonyl-dipyrazolylméthane	CH <sub>3</sub>	(a)			BrCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> /IK	(d)	50
9	méthyl-3(5) $\alpha$ -pyridyl-5(3)	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> N( $\alpha$ )			ClCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(c)	12
						BrCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> /IK	(d)	40
10	méthyl-3(5) $\gamma$ -pyridyl-5(3)	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> N( $\gamma$ )			ClCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(c)	13
						BrCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> /IK	(d)	attaque sur l'azote de la pyridine
11	Bipyrazolyl	CH <sub>3</sub>	(a)			ClCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(c)	16
						BrCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> /IK	(d)	85

(a) Voir figure ci-dessous. (b) Dans ces conditions et en l'absence d'iode de potassium, la réaction n'a pas lieu. (c) Catalyse par transfert de phase (voir partie expérimentale). (d) Conditions normales (voir partie expérimentale).

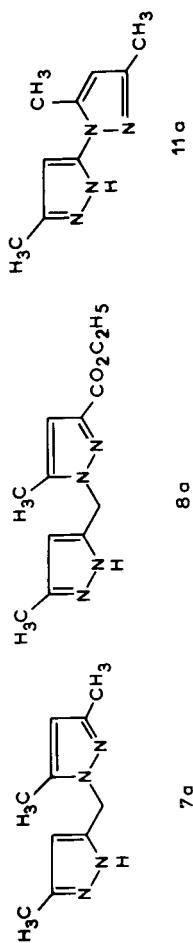




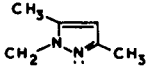
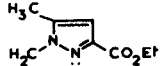


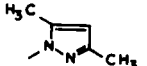
Tableau II  
Spectres RMN du proton des pyrazoles N-substitués

R	R'	R''	No	Solvant	Position 1	Position 3	Position 4	Position 5
CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	<b>3d</b> (Bz)	CCl <sub>4</sub> CDCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> : 4,96 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> : ~7,2 CH <sub>2</sub> : 5,23 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> : ~7,3	CH <sub>2</sub> : 2,16 CH <sub>3</sub> : 2,33	H: 5,86 H: 6,12	H: ~7,1 H: 7,35
			<b>3e</b> (Bz)	CCl <sub>4</sub> CDCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> : 5,04 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> : ~7,2 CH <sub>2</sub> : 5,28 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> : ~7,2	H: 7,27 H: 7,47	H: ~5,9 H: 6,05	CH <sub>3</sub> : 1,97 (d, J = 0,6 Hz) CH <sub>3</sub> : 2,13 (D, J = 0,5 Hz)
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>4d</b> (Bu) <b>4e</b> (Bu)	CCl <sub>4</sub> CCl <sub>4</sub>	N-CH <sub>2</sub> : 3,89 N-CH <sub>2</sub> : 3,89	CH <sub>3</sub> : 2,18 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> : 7,65 (o), 7,30 (m,p)	H: 5,84 H: 6,16	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> : 7,21 (s) CH <sub>3</sub> : 2,18
			<b>4d</b> (Bz)	CCl <sub>4</sub> CDCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> : 5,12 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> : ~7,2 CH <sub>2</sub> : 5,30 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> : ~7,25	CH <sub>3</sub> : 2,25 CH <sub>3</sub> : 2,33	H: 5,95 H: 6,13	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> : 7,30 (s) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> : 7,25 (s)
CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>4e</b> (Bz)	CCl <sub>4</sub> CDCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> : 5,20 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> : ~7,2 CH <sub>2</sub> : 5,30 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> : ~7,25	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> : 7,65 (o), 7,20 (m,p) C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> : 7,85 (o), 7,25 (m,p)	H: 6,22 H: 6,37	CH <sub>3</sub> : 2,15 (d, J = 0,7 Hz) CH <sub>3</sub> : 2,17 (d, J = 0,7 Hz)
CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>5d</b> (Bz) <b>5e</b> (Bz)	CDCl <sub>3</sub> CDCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> : 5,75 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> : 7,32 (s) CH <sub>2</sub> : 5,42 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> : ~7,3	CH <sub>2</sub> : 2,30 CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> : 1,37 (CH <sub>3</sub> ), 4,43 (CH <sub>2</sub> )	H: 6,73 H: 6,67	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> : 1,27 (CH <sub>3</sub> ), 4,30 (q) CH <sub>3</sub> : 2,17 (d, J = 0,7 Hz)
CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>6d</b> (Bz) <b>6e</b> (Bz)	CDCl <sub>3</sub> CDCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> : 5,17 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> : ~7,3 CH <sub>2</sub> : 5,27 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> : ~7,3	CH <sub>2</sub> : 4,00 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ~7,3	H: 5,83 H: 5,83	CH <sub>2</sub> : 3,83 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> : ~7,3 CH <sub>3</sub> : 2,10 (d, J = 0,7 Hz)
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Py (a)	<b>7d</b> (Bu) <b>7e</b> (Bu)	CCl <sub>4</sub> CCl <sub>4</sub>	N-CH <sub>2</sub> : 3,88 N-CH <sub>2</sub> : 3,88	CH <sub>3</sub> : 2,10 CH <sub>2</sub> : 4,93 CH <sub>3</sub> -3',5': 2,16 H-4': 5,56	H: 5,63 H: 5,70	CH <sub>2</sub> : 5,02 CH <sub>3</sub> -3',5': 2,16 H-4': 5,56 CH <sub>3</sub> : 2,10
CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Py (a)	<b>7d</b> (Bz)	CCl <sub>4</sub> CDCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> : 5,30 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> : ~7,1 CH <sub>2</sub> : 5,37 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> : ~7,1	CH <sub>3</sub> : (b) CH <sub>3</sub> : 2,23	H: 5,74 H: 5,75	CH <sub>2</sub> : 4,90 CH <sub>3</sub> -3': (b) CH <sub>2</sub> : 4,99 CH <sub>3</sub> -3': 2,17 (d, J = 0,7 Hz)
			<b>7e</b> (Bz)	CCl <sub>4</sub> CDCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> : 5,14* C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> : ~7,1 CH <sub>2</sub> : 5,25* C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> : ~7,2	CH <sub>2</sub> : 5,02* CH <sub>3</sub> -3',5': 2,13 et 2,19 H-4': 5,60** CH <sub>2</sub> : 5,20* CH <sub>3</sub> -3',5': 2,22 H-4': 5,88**	H: 5,81** H: 5,83**	CH <sub>3</sub> : 2,08 (d, J = 0,7 Hz) CH <sub>3</sub> : 2,09 (d, J = 0,7 Hz)
CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Py' (a)	<b>8d</b> (Bz) <b>8e</b> (Bz)	CDCl <sub>3</sub> CDCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> : 5,37 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> : 7,25 CH <sub>2</sub> : 5,25 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> : 7,2	CH <sub>3</sub> : 2,27 CH <sub>2</sub> : 5,37 CH <sub>3</sub> -5': 2,28 H-4': 6,58 CO <sub>2</sub> Et: 1,37 et 4,40	H: 5,83 H: 5,92	CH <sub>2</sub> : 5,23 CH <sub>3</sub> -5': 2,12 H-4': 6,50 CO <sub>2</sub> Et: 1,37 et 4,40 CH <sub>3</sub> : 2,12 (d, J = 0,7 Hz)
CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>		<b>9d</b> (Bz)	CCl <sub>4</sub> CDCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> : 5,80 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> : ~7,1 CH <sub>2</sub> : 6,03 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> : 7,28 (s)	CH <sub>3</sub> : 2,23 CH <sub>3</sub> : 2,40	H: 6,24 H: 6,48	H-6': 8,67 H-3',4',5': ~7,4
			<b>9e</b> (Bz)	CCl <sub>4</sub> CDCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> : 5,20 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> : ~7,1 CH <sub>2</sub> : 5,43 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> : ~7,35	H-3': 7,95 H-4',5': 7,1 et 7,5 H-6': 8,45 H-3',4',5': ~7,8 H-6': 8,75	H: 6,68 H: 6,83	CH <sub>3</sub> : 2,14 (d, J = 0,7 Hz) CH <sub>3</sub> : 2,27 (d, J = 0,7 Hz)
CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>		<b>10d</b> (Bz)	CCl <sub>4</sub> CDCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> : 5,20 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> : ~7,15 CH <sub>2</sub> : 5,30 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> : ~7,2	CH <sub>3</sub> : 2,26 CH <sub>3</sub> : 2,21	H: 6,10 H: ---	--- (b) --- (b)
			<b>10e</b> (Bz)	CCl <sub>4</sub> CDCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> : 5,26 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> : ~7,15 CH <sub>2</sub> : 5,32 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> : ~7,2	H-2': 8,45 H-3': 7,55 H-2': 8,57 H-3': 7,65	H: 6,32 H: ---	CH <sub>3</sub> : 2,18 (d, J = 0,7 Hz) CH <sub>3</sub> : 2,14 (d, J = 0,7 Hz)
CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	Py (a)	<b>11d</b> (Bz) <b>11e</b> (Bz)	CCl <sub>4</sub> CDCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> : 5,04 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> : ~7,15 CH <sub>2</sub> : 5,17 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> : ~7,15 CH <sub>2</sub> : 5,14 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> : ~7,15 CH <sub>2</sub> : 5,27 C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> : ~7,15	CH <sub>3</sub> : 2,24 CH <sub>3</sub> : 2,28 CH <sub>3</sub> -3': 2,18 CH <sub>3</sub> -5': 2,48 (d, J = 0,7 Hz) H-4': 5,73 CH <sub>3</sub> -3': ~2,28 CH <sub>3</sub> -5': 2,43 (d, J = 0,7 Hz) H-4': 5,93	H: 5,86 H: 6,07 H: 6,21 H: 6,23	CH <sub>3</sub> -3': 2,22 CH <sub>3</sub> -5': 1,75 (d, J = 0,7 Hz) H-4': ~5,7 CH <sub>3</sub> -3': 2,28 CH <sub>3</sub> -5': 1,77 (d, J = 0,7 Hz) H-4': 5,7 CH <sub>3</sub> : 2,16 (d, J = 0,7 Hz) CH <sub>3</sub> : 2,17 (d, J = 0,7 Hz)

(a) Voir figures, Tableau I. (b) Signal non observé, masqué par un pic de plus grande intensité.

Tableau III

Différence de comportement entre la molécule neutre et l'anion dans la réaction de benzylation

No.	R'	R''	Molécule neutre		Anion (CTP)		$\Delta\Delta G^{25}$
			% attaque $\beta$	$\Delta G^{25}$	% attaque $\beta$	$\Delta G^{25}$	
3	CH <sub>3</sub>	H	72%	0,56	63%	0,32	0,24
4	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	28%	- 0,56	18%	- 0,90	0,34
5	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	65%	0,37	—	—	—
6	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	40%	- 0,24	36%	- 0,34	0,10
7	CH <sub>3</sub>		65%	0,37	27%	- 0,59	0,96
8	CH <sub>3</sub>		50%	0	—	—	—
9	CH <sub>3</sub>		42%	- 0,19	12%	- 1,16	0,97
10	CH <sub>3</sub>		—	—	13%	- 1,13	—
11	CH <sub>3</sub>		85%	1,03	16%	- 0,98	2,01

ation de certains pyrazoles, selon que l'on travaille en milieu neutre ou en milieu basique, a permis à certains d'entre nous (G. T., A. R.) d'améliorer considérablement le rendement en macrocycles dérivés du pyrazole.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres rmn du <sup>1</sup>H ont été enregistrés sur des appareils Varian EM-360, T-60 et HA-100; ceux du <sup>13</sup>C sur un appareil Jeol PS-100-FT.

Les mélanges de pyrazoles isomères obtenus lors des réactions d'alkylation n'ont pas été séparés, c'est pourquoi nous ne donnerons ni les caractéristiques physiques ni les compositions centesimales.

Les pyrazoles de départ suivants ont été préparés selon les indications de la littérature: méthyl-3(5) pyrazole (**3**) (10), méthyl-3(5) phényl-5(3) pyrazole (**4**) (10), méthyl-3(5) éthoxycarbonyl-5(3) pyrazole (**5**) (11), méthyl-3(5) benzyl-5(3) pyrazole (**6**) (12), diméthyl-3,5' éthoxycarbonyl-3' dipyrazolyméthane (**8**) (5), méthyl-3(5)  $\alpha$ -pyridyl-5(3) pyrazole (**9**) (13) et méthyl-3(5)  $\gamma$ -pyridyl-5(3) pyrazole (**10**) (14).

Triméthyl-3,3',5' dipyrazolyméthane (**7**).

On chauffe à reflux dans 100 ml d'éthanol pendant 1 heure, un mélange équimoléculaire de méthyl-3(5) hydrazinométhylène-5(3) pyrazole (**4**) (2,5 g) et d'acétylacétone (2 g), on concentre,

on reprend le résidu par le chloroforme, puis on neutralise avec du bicarbonate de sodium et on évapore la phase organique. On obtient un solide blanc qui fond à 150-151° (éther - éther de pétrole), avec un rendement de 87%; rmn (deutériorchloroforme):  $\delta$  ppm 2,20 (trois méthyles), 5,17 (CH<sub>2</sub>), 5,80 et 5,87 (Protons 4 et 4').

Anal. Calculé pour C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>: C, 63,13; H, 7,42; N, 29,45. Trouvé: C, 63,42; H, 7,38; N, 29,21.

Triméthyl-3,3',5'-bipyrazolyle (**11**).

Obtenu à partir du méthyl-3(5) hydrazino-5(3) pyrazole (**15**) et de l'acétylacétone, en procédant comme ci-dessus, avec un rendement de 92%. Solide blanc qui fond à 110-114° (éther-éther de pétrole): rmn (deutériorchloroforme): ppm 2,23 (méthyle de la position 3), 2,28 (méthyle de la position 3'), 2,42 (méthyle de la position 5'), 6,20 (H-4) et 5,95 (H-4').

Anal. Calculé pour C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>: C, 61,35; H, 6,86; N, 31,79. Trouvé: C, 61,38; H, 6,80; N, 31,83.

Méthode générale d'alkylation des dérivés pyrazoliques dans les conditions de la catalyse par transfert de phase (conditions c du Tableau I).

A 10 ml d'une solution de soude à 50% en poids sont ajoutés 0,01 mole de pyrazole et 4.10<sup>-1</sup> mole de bromure de tétrabutylammonium, ainsi qu'une solution de 0,01 mole d'halogénure de butyle ou benzyle dans 50 ml de benzène.

On agite le mélange vigoureusement (agitateur magnétique) pendant 4 heures à reflux. En fin de réaction, le mélange réactionnel est refroidi et laissé au repos. La phase organique contenant le produit attendu est alors séparée, lavée avec de l'eau distillée, séchée sur du sulfate de sodium et, finalement, le solvant est évaporé sous pression réduite. Les rendements en mélange de *N*-alkyl pyrazoles oscillent entre 75 et 85%.

Méthode générale de benzoylation des dérivés pyrazoliques en milieu neutre (conditions *d* du Tableau I).

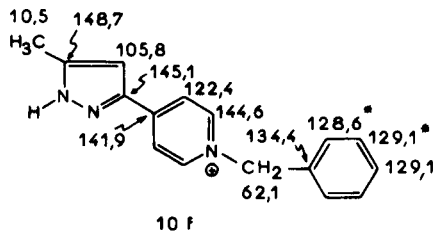
On chauffe à 100° en agitant pendant le temps indiqué ci-dessous, un mélange de 70 ml de diméthylformamide, 0,01 mole de pyrazole, 0,01 mole de bromure de benzyle et 0,03 mole d'iode de potassium.

Pyrazole de départ:	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>
Temps de chauffage (en heures):	2	4	4	2	2	3	8	4	8

Après le reflux le diméthylformamide est évaporé sous pression réduite; le résidu obtenu est dissous dans le chloroforme, puis la solution chloroformique est lavée, d'abord avec une solution aqueuse de thiosulfate de sodium puis avec de l'eau; après avoir séché sur du sulfate de sodium, on évapore le chloroforme sous pression réduite, on obtient ainsi une huile, composée d'un mélange de deux pyrazoles, avec des rendements de l'ordre de 70%.

Dans le cas du méthyl-3(5)  $\gamma$ -pyridyl-5(3) pyrazole **10**, on obtient un solide jaune-marron, **10f**, qui fond à 165-170°; rmn du proton (DMSO- $d_6$ ): ppm, 2,43 (méthyle), 6,00 (méthylène), 7,13 (H-4), 7,5 (phényle), 8,55 et 9,28 (système AA'BB' du pyridinium); (acide trifluoroacétique):  $\delta$  ppm, 2,69 (méthyle), 5,91 (méthylène), 7,31 (H-4), 7,5 (phényle), 8,57 et 9,04 (système AA'BB' du pyridinium); rmn du carbone-13 (DMSO- $d_6$ ):

*Anal.* Calculé pour  $C_{16}H_{16}N_3$ : C, 50,93; H, 4,24; N, 11,14. Trouvé: C, 51,60; H, 4,38; N, 10,96.



## BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

(1) A. N. Kost et I. I. Grandberg, "Progress in Pyrazole Chemistry", dans "Advances in Heterocyclic Chemistry", A. R. Katritzky et A. J. Boulton, Eds., Academic Press, New York, N. Y., 1966, p. 414.

(2) R. Fusco, "Pyrazoles", dans "Pyrazoles, Pyrazolines, Indazoles and Condensed Rings", R. H. Wiley, Ed., John Wiley and Sons, New York, N. Y., 1967, p. 71.

(3) K. Shofield, M. R. Grimmett et B. R. T. Keene, "The Azoles", Cambridge University Press, London, 1976, p. 74.

(4) Ce protocole expérimental, un peu particulier, est celui que certains d'entre nous (G. T., A. R.) ont utilisé dans la synthèse de macrocycles dérivés du pyrazole (5).

(5) J. Fifani, A. Ramdani et G. Tarrago, *Nouveau J. Chim.*, **1**, 521 (1977).

(6) H. J. M. Dou et J. Metzger, *Bull. Soc. Chim. France*, 1861 (1976); H. J. M. Dou, J. Elguero, M. Espada et P. Hassanaly, *Anal. Quim.*, (sous presse).

(7) J. Elguero, R. Jacquier et H. C. N. Tien Duc, *Bull. Soc. Chim. France*, 3727 (1966).

(8) G. Meyer, *C. R. Acad. Sci. Sér. C*, **276**, 1599 (1973).

(9) T. Kauffmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **10**, 743 (1971).

(10) J. Elguero et R. Jacquier, *Bull. Soc. Chim. France*, 2832 (1966).

(11) J. Elguero, G. Guiraud et R. Jacquier, *ibid.*, 619 (1966).

(12) V. Grinsteins et A. Veveris, *Zh. Obshch. Khim.*, **32**, 1077 (1962).

(13) L. S. Davies et G. Jones, *J. Chem. Soc.*, **C**, 759 (1971).

(14) L. Fabrini, *Il Farmaco (Pavia), Ed. Sci.*, **9**, 603 (1954).

(15) E. Alcalde, J. M. Garcia-Marquina et J. de Mendoza, *Anal. Quim.*, **70**, 959 (1974).

English Summary.

The *N*-butylation and *N*-benzylation of nine pyrazoles bearing different substituents in positions 3 and 5 have been studied in neutral and basic medium (phase transfert catalysis). The orientation of the reaction depends strongly on the method used when the position 3 (or 5) of the starting pyrazole bears a substituent with a lone pair in *ortho* position (pyrazolyl or pyridyl). The different products have been identified by proton nmr.