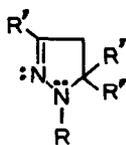


RECHERCHES DANS LA SERIE DES AZOLES. PROTONATION ET
QUATERNARISATION D'ARYL-1 PYRAZOLINES.

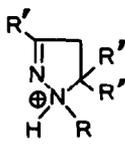
Philippe BOUGHET, José ELGUERO et Robert JACQUIER
Service Chimie M.P.C. 1, Faculté des Sciences,
ENSCM, 8, Rue de l'Ecole Normale, Montpellier.

(Received 7 July 1966; in revised form 26 October 1966)

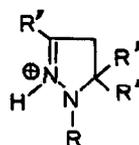
Dans une publication précédente (1), nous avons démontré que les pyrazolines-2 non substituées à l'azote ou N-alkylées, I (R = H et R = CH₃) se protonent sur l'atome d'azote sp³, en donnant les acides conjugués II.



I



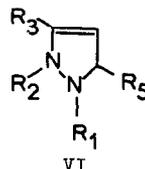
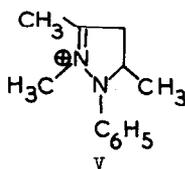
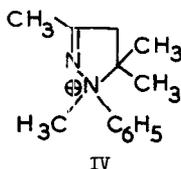
II



III

Pour pouvoir interpréter les mesures de basicité effectuées sur un ensemble important d'aryl-1 pyrazolines (2), nous avons besoin de connaître leur site de protonation ; or il n'est pas a priori évident que le proton se fixe encore en 1 comme dans les séries précédentes, la présence du noyau aromatique rendant l'atome d'azote qui lui est lié du type aniline, et diminuant par suite sa basicité.

La solution de ce problème a été obtenue, comme précédemment (1), par l'étude des deux dérivés correspondant aux deux modes de protonation possibles, IV et V. Précisons tout de suite qu'en raison de la dimérisation en milieu acide (3) des phényl-1 pyrazolines-2 non substituées en 3, nous n'avons étudié que des pyrazolines substituées en 3, et plus précisément les dérivés triméthylés-3,5,5 ou diméthylés-3,5.



Dans le cas des méthyl-1 pyrazolines, plusieurs travaux montrent sans ambiguïté [cf.(4)] que la quaternarisation se fait sur l'atome d'azote en 1. En ce qui concerne la série aryl-1, seuls Duffin et Kendall (5) ont montré que la phényl-1 amino-3 pyrazoline-2 donne un iodo-méthylate du type IV ; néanmoins, il faut remarquer que cette pyrazoline possède un groupement amidine, qui risque d'orienter spécifiquement la réaction de quaternarisation. Nous avons démontré par RMN que l'iodométhylate obtenu à partir de la phényl-1 triméthyl-3,5,5 pyrazoline-2 a bien la structure IV. En effet, seule cette dernière justifie le dédoublement du signal du gem-diméthyle et du CH_2 en 4 ($J_{AB} = 18 \text{ Hz}$).

La seconde substance modèle V est l'acide conjugué de la phényl-1 triméthyl-2,3,5 pyrazoline-3 VIA ($R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R_2 = R_3 = R_5 = \text{CH}_3$)(4). D'une façon générale, les phényl-1 méthyl-2 pyrazolines-3 ne sont pas abordables en réduisant par LAH les phényl-1 méthyl-2 pyrazolidones-5 ou pyrazolidones-5 (6). Par réduction de phényl-1 méthyl-2 pyrazolidones-3, nous avons obtenu des mélanges de pyrazolines-3 et de pyrazolidines que nous n'avons pas réussi à séparer. Par contre l'action de l'iodure de méthylmagnésium sur la phényl-1 diméthyl-2,5 pyrazolidone-3 nous a permis la synthèse de VIA. Cette réaction constitue donc une nouvelle méthode de synthèse des pyrazolines-3. Nous avons ainsi préparé VIb ($R_1 = R_3 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R_2 = R_5 = \text{CH}_3$) à partir de la phényl-1 diméthyl-2,5 pyrazolidone-3, et VIc ($R_1 = R_3 = R_5 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{C}_6\text{H}_5$) à partir de la dihydroantipyrine.

En possession des deux produits modèles, nous avons étudié le comportement de la phényl-1 triméthyl-3,5,5 pyrazoline-2 ($R = \text{C}_6\text{H}_5$, $R' = \text{CH}_3$) I, en milieu acide, tant par spectroscopie U.V. que par RMN.

La base absorbe dans l'eau à $261 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 11.000$) et ce sommet disparaît en milieu acide. IV n'absorbe pas dans cette région, tandis que V présente un sommet à $252 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 11.000$). En conséquence, l'acide conjugué a une structure de type II. Dans le cas des méthyl-1 pyrazolines, nous avons constaté (1) un effet bathochrome en passant de I au cation

du type V ($N-CH_3$), que nous avons attribué à une exaltation de la conjugaison $p-\pi$ par la présence de la charge positive sur l'atome d'azote en 2. En série phényle, nous obtenons un effet hypochrome, vraisemblablement dû à un effet stérique provoqué par le méthyle en 2 ; le phényle en 1 est rejeté hors du plan, ce qui diminue la conjugaison $\pi-p-\pi$. L'apparence du phényle en RMN sous forme d'un pic unique corrobore cette assertion (7,8).

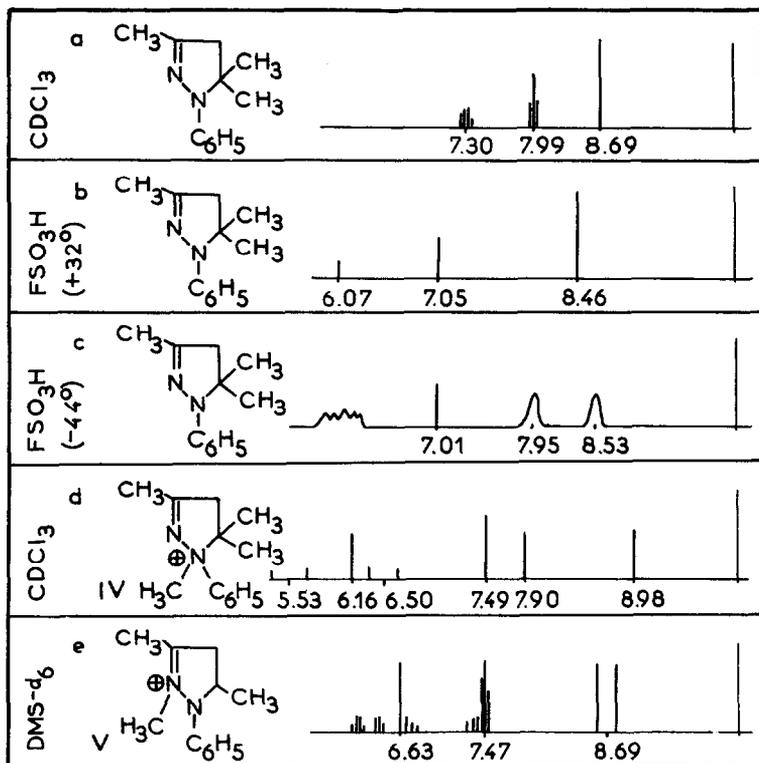


Fig. 1.

L'étude RMN apporte une autre preuve. En effet, dans l'acide fluorosulfonique et à -44°C (condition de suppression de l'échange protonique), et contrairement à ce que l'on observe pour la base dans CDCl_3 et FSO_3H (Fig. 1 a et b), le signal du gem-diméthyle se dédouble (Fig. 1 c); ceci n'est explicable qu'avec une protonation en 1 qui bloque l'inversion

de l'azote. Vraisemblablement, comme dans le cas de IV, le méthyle le plus déblindé est celui qui est en vis-à-vis du phényle. Malheureusement la viscosité de la solution élargit considérablement les signaux et l'on n'observe pas clairement le système AB du méthylène en 4.

Un autre phénomène, que nous avons déjà observé en série N-méthyl, est la disparition du couplage entre le méthyle en 3 et le méthylène en 4, lorsqu'on supprime (par protonation ou quaternarisation) le doublet de l'azote en 1 (la présence d'une charge en 2, comme dans V, élargit les signaux, vraisemblablement par relaxation quadripolaire, mais ne supprime pas le couplage). Il semble donc que le doublet de l'azote en 1 intervienne dans le couplage 4J entre le CH_3 en 3 et le CH_2 en 4. Notons qu'à -46° , ce couplage disparaît, résultat qu'il ne semble pas possible d'attribuer à un ralentissement de l'inversion de l'azote, car le signal du gem-diméthyle en 5 se présente encore comme un pic fin. Quoiqu'il en soit, on peut utiliser la suppression du couplage 4J à 32° pour démontrer l'absence d'un doublet libre en 1.

Ainsi le spectre de la triméthyl-3,5,5 p-nitrophényl-1 pyrazoline-2 présente dans le benzonitrile un $^4J = 1,2$ Hz, qui disparaît dans l'acide trifluoroacétique ; ceci joint au fait que le sommet de conjugaison U.V. diminue au fur et à mesure que l'acidité augmente, jusqu'à disparition totale [le même phénomène s'observe en séries (dinitro-2'4' phényl)-1 et (trinitro-2'4'6' phényl)-1 pyrazoline-2] nous font conclure que la protonation des pyrazolines-2 se fait sur l'atome d'azote en 1, quelle que soit la nature alkyle ou aryle de la N-substitution.

REFERENCES

1. J. Elguero et R. Jacquier, Tetrahedron Letters, 1175 (1965).
2. E. Gonzalez, Thèse, Montpellier 1965 ; J. Elguero, E. Gonzalez et R. Jacquier, Bull. Soc. chim. France, (sous presse)
3. H.R. Snyder, F. Verbanac et D.B. Bright, J. Amer. Chem. Soc., 74, 3243 (1952).
4. J.-L. Aubagnac, J. Elguero et R. Jacquier, Tetrahedron Letters, 1171 (1965).
5. G.F. Duffin et J.D. Kendall, J. Chem. Soc., 408 (1954)
6. P. Bouchet, J. Elguero et R. Jacquier, Tetrahedron, 2462, 22 (1966)
7. B.M. Lynch et Y.-Y Hung, Can. J. Chem., 42, 1605 (1964)
8. J. Elguero, R. Jacquier et H.C.N. Tien Duc, Bull. Soc. chim. France, (sous presse).