

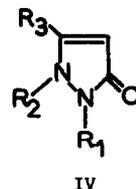
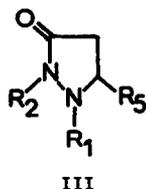
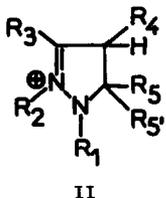
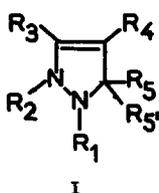
RECHERCHES DANS LA SERIE DES AZOLES
NOUVELLE METHODE DE SYNTHESE, ETUDE RMN et UV DES PYRAZOLINES-3

par Jean-Louis AUBAGNAC, José ELGUERO, Robert JACQUIER et Daniel TIZANE

Service Chimie PC 1, Faculté des Sciences, ENSC, 8 rue de l'Ecole Normale,
34 - MONTPELLIER, France

(Received in Belgium 10 June 1967)

Les pyrazolines-3 I ont fait l'objet de plusieurs publications (1,2,3,4) ; leurs différentes préparations peuvent être classées en deux groupes, selon que la voie de synthèse passe ou non par l'intermédiaire de l'ion pyrazolinium-2 II.



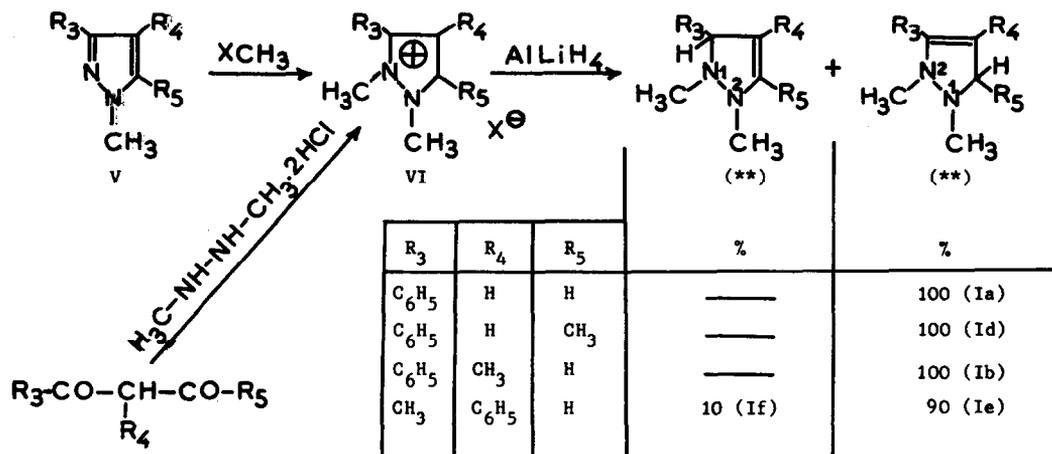
Le premier groupe comprend d'une part la cyclisation acido-catalysée de la base de Mannich formée avec une cétone (ou un aldéhyde), le paraformaldéhyde et une hydrazine disubstituée-1,2 (1,2,5) (dans ce cas, obligatoirement R₅=R_{5'}=H) et d'autre part la condensation d'une cétone α-éthylénique avec le chlorhydrate d'une hydrazine du même type (5). Le traitement par une base forte régénère I à partir de II (sauf dans le cas d'une disubstitution en 5) (6).

Dans le deuxième groupe, nous trouvons les synthèses conduisant directement aux pyrazolines-3 : d'une part, action des halogénures d'alcoyl-ou d'arylmagnésium sur les pyrazolidones-3 III (3), et, d'autre part, réduction par AlLiH₄ des pyrazoline-3 ones-5 IV (4).

Cette dernière réaction a le double inconvénient d'être accompagnée de réactions secondaires (formation de pyrazolidine et de pyrazolidone) et de conduire à des pyrazolines-3 non substituées en 3, qui sont généralement fragiles. Ces inconvénients n'ont pas été supprimés par l'emploi de diisobutylaluminium ("Dibal") (7), qui pourtant ne donne en général que des réductions-1,2 ; en effet, à partir de l'antipyrine, l'hydrure d'aluminium et de lithium (4) et le "Dibal" conduisent au même mélange de diméthyl-1,5 phényl-2 pyrazoline-3 (I, R₁=R₅=CH₃, R₂=C₆H₅, R₃=R₄=R_{5'}=H) et des pyrazolidine et pyrazolidone correspondantes, la seule différence étant la plus grande proportion de pyrazolidone avec le "Dibal".

Le résultat obtenu avec ce dernier est une conséquence du manque de réactivité du carbonyle des pyrazoline-3 ones-5 IV ; d'une façon analogue, lorsqu'une substitution encombrante gêne la réduction-1,4 avec AlLiH₄ (IV, R₃=t-C₄H₉), on récupère la pyrazolone inchangée.

Nous avons découvert une nouvelle voie de synthèse, qui consiste à réduire par $AlLiH_4$ les cations pyrazoliums VI, obtenus soit par quaternarisation des pyrazoles V (8), soit par action du dichlorhydrate de diméthyl-1,2 hydrazine sur les composés β -dicarbonylés (*) :



(**) Nous numérotons le cycle pyrazoline-3 de façon que la double liaison soit toujours en 3,4.

Cette nouvelle synthèse des pyrazolines-3 a en outre l'avantage de permettre facilement le remplacement de l'un des N-méthyles par un groupement CD_3 ; il suffit pour cela d'effectuer par exemple la quaternarisation de V avec du ICD_3 . C'est ainsi que nous avons pu attribuer en RMN les signaux des N- CH_3 figurant dans le tableau I (déplacements chimiques en τ , constantes de couplage en Hz).

ETUDE RMN et UV

On peut remarquer que dans les spectres RMN des produits I, le signal de R_1 apparaît en général à des champs plus élevés que celui de R_2 ; dans les produits Ib et Ic, l'ordre est inversé : cet effet de blindage sur R_2 a pour origine une torsion du phényle en 3 provoquée par le substituant en 4. Si l'on compare, en effet, l'apparence des signaux des protons aromatiques, on constate (tableau I) que ceux de Ia et Id se présentent comme des multiplets complexes (coplanarité), tandis que ceux de Ib et Ic apparaissent comme un pic unique, ce qui confirme que le phényle se trouve hors du plan de l'hétérocycle (10).

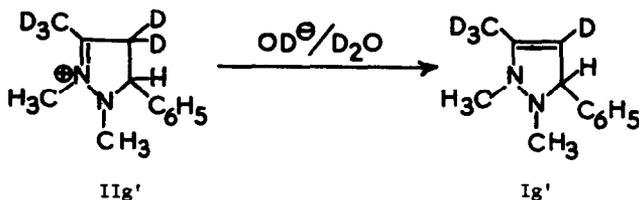
(*) Précisons que si nous limitons la présente publication aux pyrazoles N- CH_3 V, nous avons également utilisé cette réaction avec succès en série N-phényle (9). D'autre part, nous laissons pour le moment de côté le problème de la relation entre la distribution de la charge positive dans le pyrazolium VI et les pourcentages relatifs des pyrazolines-3 isomères obtenues.

N°	Diméthyl-1,2 pyrazoline-3	Spectres RMN (CDCl ₃)						Spectres UV Ethanol 95 λ _{max} mμ (ε)
		R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R _{5'}	
Ia	Phényl-3	7,38	7,34(*)	2,55 (multiplet)	4,72(t)	6,13(d) J ₄₅ =2,4		229 (10.200) 281 (4.100)
Ib	Phényl-3 méthyl-4	7,38	7,50(*)	2,64 (pic unique)	8,24(t)	6,19(q) J ₄₅ =1,5		222 (14.080) 281 (5.600)
Ic	Phényl-3 éthyl-4	7,42	7,53	2,69 (pic unique)	9,00(t) 7,83(m) J _{Et} =7,5	6,18(t) J ₄₅ =1,8		222 (9.100) 282 (3.500)
Id	Phényl-3 méthyl-5	7,41	7,33(*)	2,64 (multiplet)	4,88(d) J ₄₅ =2,7	8,76(d) J ₅₅ =6,5	6,47(m)	235 (10.800) 282 (2.800)
Ie	Méthyl-3 phényl-4	7,38	7,30(*)	8,09(t)	2,77 (pic unique)	5,79(q) J ₃₅ =1,8		221(l)(6.800) 301 (7.600)
If	Phényl-4 méthyl-5	7,41(*)	7,24	3,74(m) J ₃₅ =1,5	2,75 (doublet)	8,67(d) J ₅₅ =6,5	6,07(m)	229 (6.700) 306 (7.500)
Ig	Méthyl-3 phényl-5	7,44	7,37	8,25(q) J ₃₄ =1,4 J ₃₅ =1,9	5,45(m) J ₄₅ =1,9	2,73 (pic unique)	5,60(m)	245 (3.800)

(*) Signal absent dans le spectre de la pyrazoline-3 H-CD₃ correspondante.

Tableau I.

Les signaux restants ont été attribués d'après leur multiplicité. Une indétermination concernant ceux de H_4 et H_5 , très proches et de multiplicités voisines, subsistait seulement dans le cas de If. L'action de OD^\ominus/D_2O sur le pyrazolinium IIg' obtenu par échange de IIg avec de l'eau lourde (5) conduit à une pyrazoline-3 Ig'



dans laquelle les signaux à 8,25 et 5,45 τ ont disparu, tandis que le signal de H_5 , à 5,60 τ subsiste.

Les absorptions UV des pyrazolines-3 (tableau I) diffèrent notablement selon la position du phényle ; si on les compare à celles des énamines arylaliphatiques de structure analogue, étudiées par DULOU, ELKIK et VEILLARD (11), on constate, pour le sommet à plus forte longueur d'onde, un effet bathochrome d'environ 10 m μ .

- BIBLIOGRAPHIE -

- (1) R. L. Hinman, R.D. Ellefson et R.D. Campbell, J. amer. Chem. Soc., **82**, 3982 (1960)
- (2) J.L. Aubagnac, J. Elguero et R. Jacquier, Tetrahedron Letters, 1171 (1965)
- (3) P. Bouchet, J. Elguero et R. Jacquier, Tetrahedron Letters, 6409 (1966)
- (4) P. Bouchet, J. Elguero et R. Jacquier, Tetrahedron, **22**, 2461 (1966)
- (5) J.L. Aubagnac, J. Elguero et R. Jacquier, Bull. Soc. chim. Fr. (sous presse)
- (6) J.L. Aubagnac, J. Elguero et R. Jacquier, Résultats non publiés.
- (7) Nous remercions M. Teisseire, Directeur du Laboratoire de Recherches de la Société Roure-Bertrand, qui nous a aimablement fourni le "Dibal" (cf. P. Teisseire, A. Galfré, M. Plattier et B. Corbier, Recherches **15**, 52 (1966), Chem. Abstr., **65**, 15430 (1966).
- (8) A.N. Kost et I.I. Grandberg, in A.R. Katritzky et A.J. Boulton, Advances in heterocyclic Chemistry, **6**, 414 (1966).
- (9) J.L. Aubagnac, J. Elguero, R. Jacquier et D. Tizané, Résultats non publiés.
- (10) J. Elguero, R. Jacquier et H.C.N. Tien Duc, Bull. Soc. chim. Fr., 3727 (1966).
P. Bouchet, J. Elguero et R. Jacquier, Bull. Soc. chim. Fr., (sous presse).
- (11) R. Dulou, E. Elkik et A. Veillard, Bull. Soc. chim. Fr., 967 (1960).