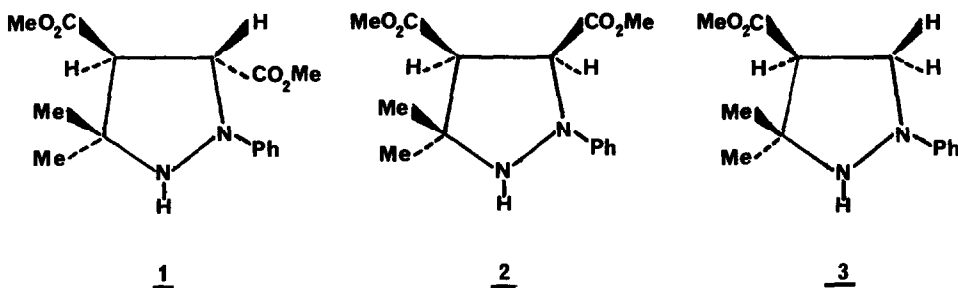


EXISTENCE D'UNE FORME N-H STABLE DE PYRAZOLINE-4 LORS DE L'AROMATISATION
DE PYRAZOLIDINES 3,3-DISUBSTITUEES EN PYRAZOLE. MECANISME DE LA REACTION.

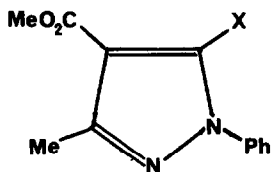
G. LE FEVRE et J. HAMELIN*

*Département de Physique Cristalline et Chimie Structurale,
Equipe de Recherche Associée au C.N.R.S.,
Université de Rennes, Campus de Beaulieu, 35042 Rennes - France.*

Au cours de nos recherches sur l'équilibre tautomère hydrazone \rightleftharpoons ylure d'azométhine imine lors de l'addition d'hydrazones d'aldéhydes et de cétones sur les oléfines activées (1), nous avons réalisé la synthèse des pyrazolidines 3,3-disubstituées 1 à 3. Les composés 1 et 2 sont obtenus par réaction de la phénylhydrazone de l'acétone avec le fumarate ou le maléate de méthyle dans le xylène à l'ébullition, sous azote, durant des temps variables. La pyrazolidine 3 est préparée par l'addition de l' α -bromopropionate de méthyle au dérivé lithié de la phénylhydrazone de l'acétone dans le THF à -70°C (2). Dans la présente Note, nous rapportons les résultats relatifs à l'oxydation en pyrazole de ces pyrazolidines.

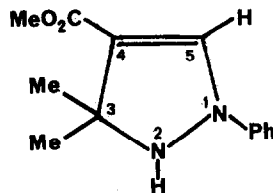


Par chauffage au reflux du xylène durant 6 jours (ou 17 heures en présence de chloranile) 1 et 2 se transforment quantitativement en pyrazole 4.



4 X = CO₂Me

5 X = H



6

De la même façon, le chauffage de 3 en présence de chloranile durant 15 h conduit à 5. Ces pyrazoles sont caractérisés par spectroscopie, analyse élémentaire et comparaison avec des échantillons authentiques (3).

Lors de la recristallisation de 3 dans le méthanol (F = 60°C) les eaux-mères laissent précipiter un composé 6 fondant à 110-112°C (6 est également formé à 15 % lorsque 3, en solution dans C₆D₆, est abandonnée 5 jours à température ambiante). La structure pyrazoline-4 6 (4) découle de l'analyse élémentaire et des caractéristiques suivantes :

IR (nujol) $\nu_{\text{NH}} = 3160 \text{ cm}^{-1}$; RMN ¹H (CDCl₃, TMS, δ en ppm) : 1,41 (s, 6H, Me en 3) ; 3,72 (s, 3H, CO₂Me) ; 4,06 (s, 1H, NH) ; 7,5 (s, 1H, H-5) ; RMN C¹³ (20,115 MHz, CDCl₃, TMS, δ en ppm) : 26,31 (Me en 3) ; 50,63 (Me d'ester) ; 63,98 (C₃) ; 112,97 (C₄) ; 138,75 (C₅) ; 165,11 (C=O) ; (attributions réalisées par découplage total, off resonance et découplage par bruit de faible puissance.

Le spectre de masse présente les fragments importants suivants :

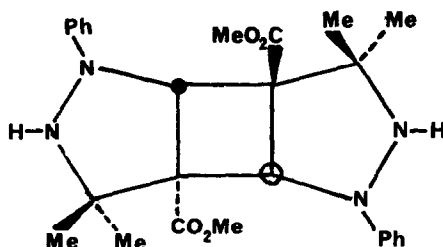
m/e = 232 (M⁺) ; m/e = 217 (M⁺-Me) ; m/e = 185 (M⁺-Me-MeOH).

La perte de méthanol à partir de m/e = 217 implique la position du groupe CO₂Me sur le carbone 4.

L'observation suivante est également en faveur de la structure pyrazoline-4 6 : des cristaux de 6 abandonnés 10 jours à la lumière se transforment, dans la proportion de 30 % en un nouveau composé fondant à 250°C auquel nous avons attribué la structure dimère 7 à l'aide des caractéristiques spectroscopiques :

IR (nujol) $\nu_{\text{NH}} = 3280 \text{ cm}^{-1}$; RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm/TMS) : 0,99 (s, 3H ou 6H) ; 1,70 (s, 3H ou 6H) ; 3,48 (s, 3H ou 6H) ; 5,13 (s, 1H ou 2H) et 4,30 (s, 1H ou 2H échangeable avec D₂O).

Spectrographie de masse : $m/e = 464 (M^+)$; $m/e = 232 (\frac{M^+}{2})$; $m/e = 217 (\frac{M^+}{2} - Me)$;
 $m/e = 185 (\frac{M^+}{2} - Me - MeOH)$.



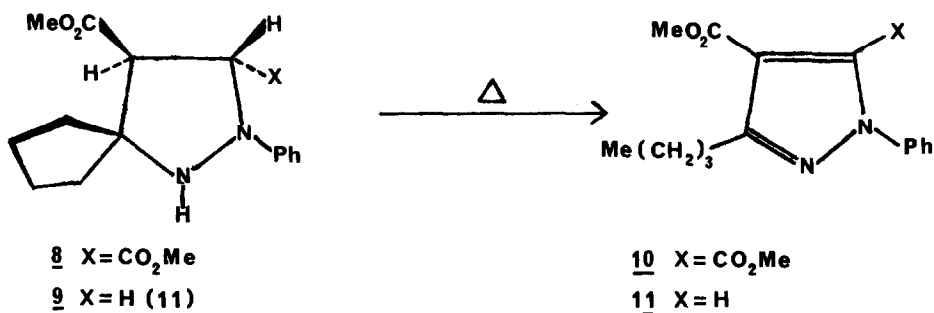
7

Par chauffage de 6 au reflux du xylène durant 48 heures sous azote (ou 12 heures en présence de chloranile) on obtient quantitativement le pyrazole 5.

Un intermédiaire pyrazoline-4 non substitué en 2 lors de l'aromatisation a souvent été invoqué (5 - 7) et ces composés sont réputés instables (8, 9) bien que quelques exemples particuliers soient connus (9, 10). Nos résultats permettent de prouver l'existence de cet intermédiaire comme premier stade de l'oxydation des pyrazolidines 2-H 3,3-disubstituées en pyrazole.

L'aromatisation de cet intermédiaire s'effectue au moins formellement avec perte de méthane. Des réactions analogues avec perte de méthane ou de benzène, bien que peu fréquentes, si l'on fait abstraction des réactions à haute température, sont signalées dans la littérature et la mise en évidence des hydrocarbures formés est très délicate (5). Pour simplifier ce dernier problème, il nous a paru intéressant d'étudier le comportement des pyrazolidines 8 et 9 (2) obtenues respectivement par addition de la phénylhydrazone de la cyclopentanone sur le fumarate de méthyle dans le xylène au reflux, et par addition de l'anion lithié de cette hydrazone sur l' α -bromopropionate de méthyle dans le THF à -70°C . L'aromatisation de ces composés doit s'effectuer sans élimination d'hydrocarbure. Ainsi, par distillation, ou par traitement au chloranile à ébullition du xylène, les pyrazolidines 8 et 9 conduisent quantitativement aux pyrazoles 10 et 11 (2) avec rupture du cycle cyclopentyle et formation d'une chaîne latérale alkylée.

Le mécanisme de ces aromatisations de pyrazolidines 3,3-disubstituées avec élimination d'hydrocarbure à partir de pyrazoline-4 2H n'est pas établi. Les expériences que nous avons réalisées permettent d'envisager un processus acido-basique intermoléculaire.



En effet, par chauffage de 6 dans le benzène durant 4 heures, sous azote, on observe la formation de 28 % de pyrazole 5, la même réaction effectuée en présence d'une quantité stoechiométrique de triéthylamine conduit à 51 % de 5. D'autre part, 6 traitée à -70°C par un excès de BuLi conduit à 5, il se forme dans ce cas du MeLi qui est mis en évidence par réaction avec de la benzophénone. On obtient ainsi (Ph)₂(CH₃)C-OH caractérisé dans le spectre de RMN par comparaison avec un échantillon authentique.

Références

1. G. LE FEVRE et J. HAMELIN, 2ème Colloque du groupe de chimie hétérocyclique, Montpellier, 1976 et résultats non publiés.
2. Ces composés sont caractérisés par IR, RMN H¹, analyse élémentaire, spectrographie de masse.
3. Ces pyrazoles sont également obtenus par addition de la phénylhydrazone de l'acétaldéhyde sur le fumarate et l'acrylate de méthyle dans le toluène à reflux puis oxydation au chloranile.
4. Ces composés sont également référencés dans la littérature comme pyrazolines-3, 1-H.
5. R. HUISGEN, R. GRASHEY et H. GOTTHARDT, Chem. Ber., 1968, 101, 829.
6. R. HUISGEN et H. GOTTHARDT, id., 839 et références citées.
7. M.K. SAXENA, M.N. GUDI et M.V. GEORGE, Tetrahedron, 1973, 29, 101.
8. R. BAUMES, J. ELGUERO, R. JACQUIER et G. TARRAGO, J. Heterocyclic. Chem., 1973, 10, 763 et références citées.
9. K. BURGER, H. SCHICKANEDER et J. ELGUERO, Tetrahedron Letters, 1975, 2911.
10. S.E. ARMSTRONG et A.E. TIPING, J.C.S. Perkin I, 1975, 538 et 1411.
11. 9 pure abandonnée 6 jours dans le méthanol au réfrigérateur donne 30 % de pyrazole et 70 % de pyrazoline-4 2H identifiée dans le spectre de RMN mais non isolée.

(Received in France 16 July 1978)