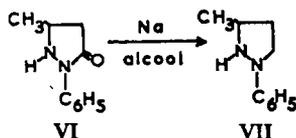


Il faut cependant préciser que la pyrazolone (I) peut exister sous trois formes tautomères en solution ^{4,26} et que l'on ignore quelle est celle qui réagit avec l'alcool-sodium.

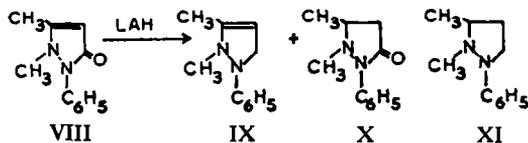
Ce même agent de réduction appliqué aux pyrazolidones conduit aux pyrazolidines. C'est ainsi que Knorr⁵ passe de la phényl-1 méthyl-3 pyrazolidone-5 (VI) à la phényl-1 méthyl-3 pyrazolidine (VII):



Il ne faut pas cependant perdre de vue qu'étant donné l'époque à laquelle ces travaux ont été réalisés, il est possible que seul ait été isolé le produit de réduction le plus abondant ou le plus stable.

Plus récemment, ce type de recherches a été repris en utilisant comme réducteur l'hydrure d'aluminium et de lithium. Un examen de la littérature montre que les auteurs obtiennent des résultats différents, voire contradictoires.

En ce qui concerne les Δ_3 -pyrazolones, Bowman et Franklin⁶ en 1957, indiquent obtenir par réduction de l'antipyrine (VIII), dans le benzène-éther (rapport molaire hydrure-antipyrine 1/1), un mélange de phényl-1 diméthyl-2,3 pyrazoline-3 (IX) et de phényl-1 diméthyl-2,3 pyrazolidone-5 (X):



⁴ G. Tarrago, *Thèse Montpellier* (1965).

⁵ L. Knorr et P. Duden, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **26**, 103 (1893).

⁶ R. E. Bowman et C. S. Franklin, *J. Chem. Soc.* 1583 (1957).

⁷ L. Knorr et P. Duden, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **25**, 759 (1892).

⁸ H. Thoms et J. Schnupp, *Liebigs Ann.* **434**, 296 (1923).

⁹ E. Waser, *Helv. Chim. Acta* **8**, 117 (1925).

¹⁰ W. Autenrieth et P. Spiers, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **34**, 189 (1901).

¹¹ R. L. Hinman, R. D. Elefson et R. D. Campbell, *J. Amer. Chem. Soc.* **82**, 3988 (1960).

¹² J.-L. Aubagnac, J. Elguero et R. Jacquier, *Tetrahedron Letters* 1171 (1965).

¹³ J. Sansoulet et Z. Welwart, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 77 (1962).

¹⁴ D. Twomey, *Proc. Roy. Chem. Irish Acad.* **57B**, 39 (1954); *Chem. Abstr.* **50**, 340 (1956).

¹⁵ T. Wagner-Jauregg et L. Zirngibl, *Liebigs Ann.* **668**, 30 (1963).

¹⁶ H. Stetter et K. Findeisen, *Chem. Ber.* **98**, 3228 (1965).

¹⁷ C. W. Bird, *Tetrahedron* **21**, 2179 (1965).

¹⁸ N. G. Gaylord, *Reduction with Complex Metal Hydrides* p. 594. Interscience, New York (1956).

¹⁹ P. L. Julian et H. C. Printy, *J. Amer. Chem. Soc.* **71**, 3206 (1949).

²⁰ M. Mousseron, R. Jacquier, M. Mousseron-Canet et R. Zagdoun, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1042 (1952).

²¹ Ref. 18, p. 544.

²² D. Beke, in A. R. Katritzky, *Advances in Heterocyclic Chemistry* Vol. 1, p. 167. Academic Press, New York (1963); O. Cervinka et L. Hub, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **30**, 3111 (1965).

²³ J. Rigaudy et J. Baranne-Lafont, *Tetrahedron Letters* 1375 (1965).

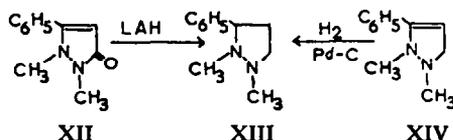
²⁴ R. Huisgen, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3431 (1965); H. Gotthardt, Dissertation Universität München (1963).

²⁵ P. Bouchet, J. Elguero et R. Jacquier, Résultats à publier.

²⁶ A. R. Katritzky et F. W. Maine, *Tetrahedron* **20**, 299 (1964).

L'identification des produits est la suivante: la dihydroantipyrine X était connue* et la pyrazoline-3 IX conduit par hydrogénation en présence de palladium sur charbon à la phényl-1 diméthyl-2,3 pyrazolidine XI déjà décrite.⁸

Peu après en 1960, Hinman *et al.*¹¹ réduisant dans le tétrahydrofurane (rapport molaire hydrure-pyrazolone 2/1) la diméthyl-1,2 phényl-3 pyrazolin-3 one-5 (XII) indiquent n'obtenir que la diméthyl-1,2 phényl-3 pyrazolidine (XIII):



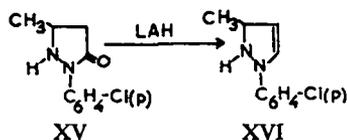
L'hydrogénation catalytique de la pyrazoline-3 XIV conduit également à la pyrazolidine XIII, ce qui est utilisé par ces auteurs non pour démontrer la structure de XIII, mais celle de XIV. Nous avons confirmé dans un autre travail¹² la structure de XIV grâce à son spectre RMN.

Hinman *et al.*¹¹ signalent d'autre part, premièrement que même en réduisant XII avec un défaut d'hydrure, on n'obtient pas la pyrazoline-3 XIV; deuxièmement que cette dernière ne peut être réduite par l'hydrure d'aluminium et de lithium. Ce résultat est prévisible si l'on remarque l'analogie entre une pyrazoline-3 et une énamine; or on sait que les énamines ne se réduisent généralement pas par l'hydrure d'aluminium et de lithium.¹³

Enfin Twomey¹⁴ prétend obtenir à partir de la méthyl-3 dodécyl-4 pyrazolone-5 l'hydroxy-5 pyrazoline-2 correspondante, mais il n'apporte aucune preuve de cette structure.

En ce qui concerne les pyrazolidones, on observe la même contradiction dans les résultats de la littérature:

Wagner-Jauregg et Zirngibl¹⁵, partant de la *p*-chlorophényl-1 méthyl-3 pyrazolidone-5 (XV), indiquent isoler après réduction par LAH la *p*-chlorophényl-1 méthyl-3 pyrazoline-4 (XVI), ce qui constituerait le premier exemple de pyrazoline-4 (ou 3) non disubstituée à l'azote. Comme preuve de structure, les auteurs se contentent



de la présence dans le spectre IR de XVI d'une bande à 1600 cm^{-1} , qu'ils semblent considérer, en se référant au travail de Hinman *et al.*¹¹ comme caractéristique d'une

* Il y a dans la littérature des divergences en ce qui concerne les caractéristiques de la dihydroantipyrine X. Knorr et Duden⁷ la préparent par méthylation en milieu alcalin de la phényl-1 méthyl-3 pyrazolidone-5 (VI) et la décrivent comme un solide $F = 107^\circ$ (eau), picrate, $F = 145\text{--}146^\circ$ (alcool). Thoms et Schnupp⁸ hydrogènent l'antipyrine en présence de nickel, et donnent $F = 106.5^\circ$ (eau), picrate $F = 146^\circ$ (alcool). Waser,⁹ par ébullition de l'antipyrine dans l'eau en présence de mousse de platine, obtient un produit $F = 105^\circ$ (eau) (mélange avec l'antipyrine, $F = 90\text{--}95^\circ$). Par contre Bowman et Franklin⁶ la décrivent comme un liquide visqueux $Eb_{0.4} = 112\text{--}114^\circ$. Nous l'avons aussi obtenue (voir plus loin) sous forme liquide, $Eb_1 = 120^\circ$, insoluble dans l'eau même à chaud, picrate $F = 147^\circ$ (alcool). D'ailleurs en répétant la méthylation selon Knorr et Duden,⁷ nous n'avons isolé que l'anilide de l'acide crotonique (voir partie expérimentale), $F = 116^\circ$ [Litt.: $F = 115.5\text{--}110^\circ$], qui ne donne pas de picrate.

structure pyrazoline-3. En fait, pour le produit XIV, une telle bande a été attribuée à un phényle conjugué avec une double liaison.¹¹

Stetter et Findeisen¹⁶ réduisent des pyrazolidones non substituées à l'azote par l'hydrure d'aluminium et de lithium dans le tétrahydrofuranne (rapport molaire hydrure-pyrazolidone 2/1) en pyrazolidines sans observer de formation de pyrazoline. De son côté Bird¹⁷ signale que la phényl-1 diméthyl-3,3 pyrazolidone-5, ne peut être réduite par LAH, même dans des conditions diverses.

RESULTATS ET DISCUSSION

Par réduction de l'antipyrine, nous avons isolé par CPV trois produits dont les pourcentages relatifs dépendent des proportions hydrure-antipyrine ainsi que du solvant employé; ces résultats sont réunis dans le *Tableau n° 1*:

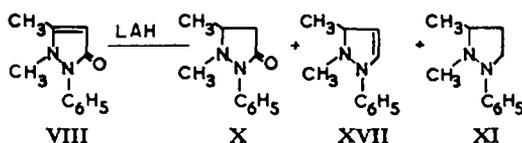


TABLEAU N° 1

Solvant	Proportion molaire hydrure-VIII	Rdt global %	% relatif en produit de réduction			% du produit de départ VIII récupéré.
			X	XVII	XI	
Ether	1/4	12	64	6	30	80
Ether	1/2	68	67	2	31	15
Ether	1/1	76	36	34	30	—
Ether	2/1	84	—	40	60	—
Benzène-éther	1/1	75	8	57	35	—
THF	1/4	36	50	5	45	45
THF	1/1	42	5	40	55	—
THF	2/1	50	9	11	80	—
Benzène	2/1	35	25	30	45	—

Les proportions ont été établies par CPV et dans certains cas confirmées par RMN (intégration). Les identifications reposent sur les spectres RMN qui seront détaillés plus loin.

En ce qui concerne la nature des produits, on constate que contrairement aux affirmations de Bowman et Franklin,⁶ on isole à côté de la dihydroantipyrine X, non pas de la pyrazoline-3 IX, mais un mélange de phényl-1 diméthyl-2,3 pyrazoline-4 XVII et de phényl-1 diméthyl-2,3 pyrazolidine (XI). L'identification par réduction utilisée par ces auteurs ne permet pas de différencier IX et XVII.

Mécanisme de réduction de l'antipyrine. (Fig. n° 1).

Pour aborder le problème posé par cette réduction nous avons effectué dans des conditions identiques 4 essais:

- Réduction par LAH, décomposition par H₂O.
- Réduction par LAH, décomposition par D₂O.
- Réduction par LAD, décomposition par H₂O.
- Réduction par LAD, décomposition par D₂O.

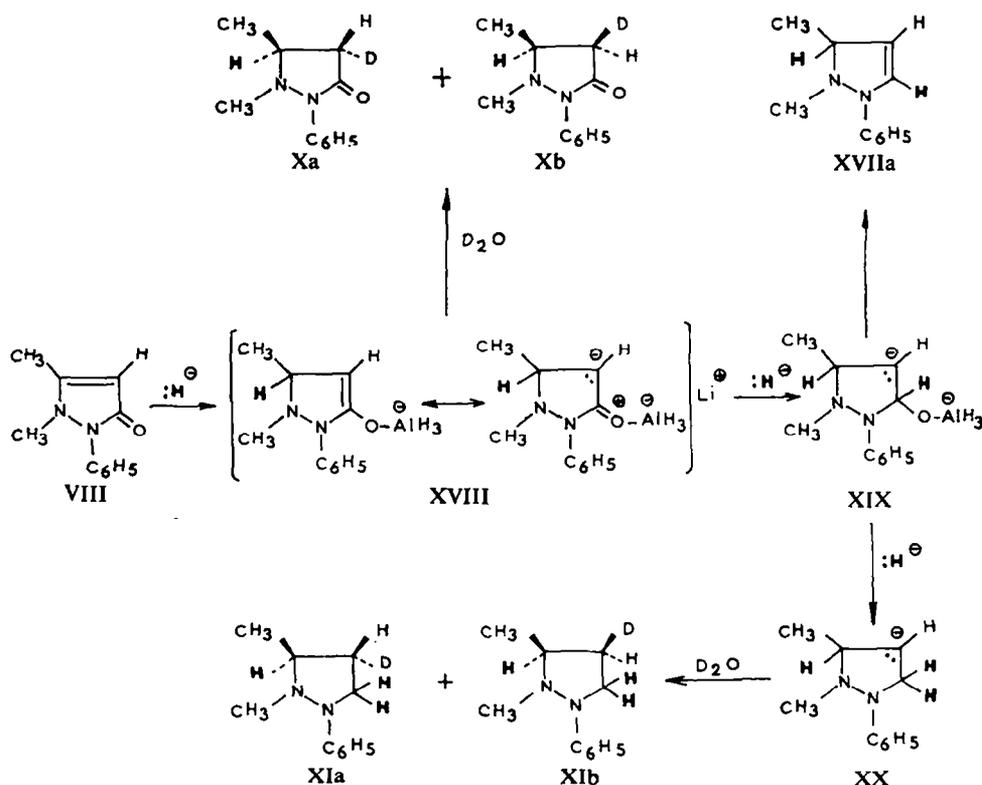


FIG. 1

En ce qui concerne les pourcentages obtenus (Tableau n° 1), on peut remarquer que l'augmentation de la proportion d'hydrure accroît le pourcentage relatif en pyrazolidine, ce qui tend à indiquer que les trois produits de réaction prennent naissance à partir d'un intermédiaire commun.

Les atomes d'hydrogène provenant de l'hydrure figurent en caractères gras dans la figure n° 1, et ceux provenant de la décomposition par l'eau ou par l'eau lourde, ont été, pour la commodité de la représentation, indiqués uniquement par du deutérium. On constate que:

La pyrazolidone X est un mélange des deux isomères *cis* et *trans*,† dont l'hydrogène en 3 provient de l'hydrure et l'un des hydrogènes en 4 de l'eau de décomposition.

La pyrazoline-4 XVIIa possède deux atomes d'hydrogène (en 3 en 5) qui proviennent de l'hydrure, mais aucun de l'eau de décomposition.

La pyrazolidine XI est un mélange des deux stéréoisomères: dans l'un, l'hydrogène qui provient de l'eau de décomposition est *trans* par rapport au méthyle et dans l'autre *cis*.† Trois autres atomes d'hydrogène (un en 3 et deux en 5) proviennent de l'hydrure.

Pour expliquer cet ensemble de faits, nous avons écrit le mécanisme qui est représenté dans la fig. n° 1; il est bien entendu que la structure du complexe aluminique est purement hypothétique, de même que la nature du réactif attaquant que nous représentons par H^{\oplus} par pure commodité.

† Une étude RMN plus complète, qui précisera en particulier les proportions relatives des deux isomères, fera l'objet d'une publication ultérieure.²⁵

L'ion mésomère XVIII qui résulte de l'attaque-1,4 par H^{\ominus} est décomposé par l'eau pour donner la pyrazolidone X. En présence d'un excès d'hydrure, l'ion mésomère peut être réduit en un carbanion XIX. La pyrazoline-4 XVIIa aurait pu provenir alors d'une rupture de la liaison O-Al, mais dans ce cas il y aurait, au moins en partie, de l'hydrogène de la position 4 qui proviendrait de l'eau de décomposition, ce qui n'est pas le cas. Il semble plutôt intervenir une délocalisation du doublet de la position 4 avec rupture de la liaison C—O, ce qui donne directement XVIIa.

La pyrazolidine XI provient du carbanion XX. On aurait pu penser que ce dernier se forme à partir de la pyrazoline-4 XVIIa par attaque de H^{\ominus} en position 5, mais cette possibilité a été éliminée par un essai négatif de réduction de XVIIa par LAH dans les conditions générales. Ce résultat est d'ailleurs cohérent avec celui de Hinman *et al.*¹¹ que nous avons déjà cité, c'est-à-dire le fait que les pyrazolines-3 (ou 4), comme la plupart des énamines,¹³ ne se réduisent pas par action de l'hydrure d'aluminium et de lithium.

Il faut donc supposer que XX provient d'une attaque de H^{\ominus} sur XIX; nous n'avons pas fait intervenir le doublet de l'azote en 1 pour éliminer $OAlH_3$, car dans ce cas il se formerait un ion immonium qui n'est en fait qu'une forme de résonance de XVIIa; or ce dernier, comme nous venons de le dire, n'est pas réduit dans les conditions de la réaction.

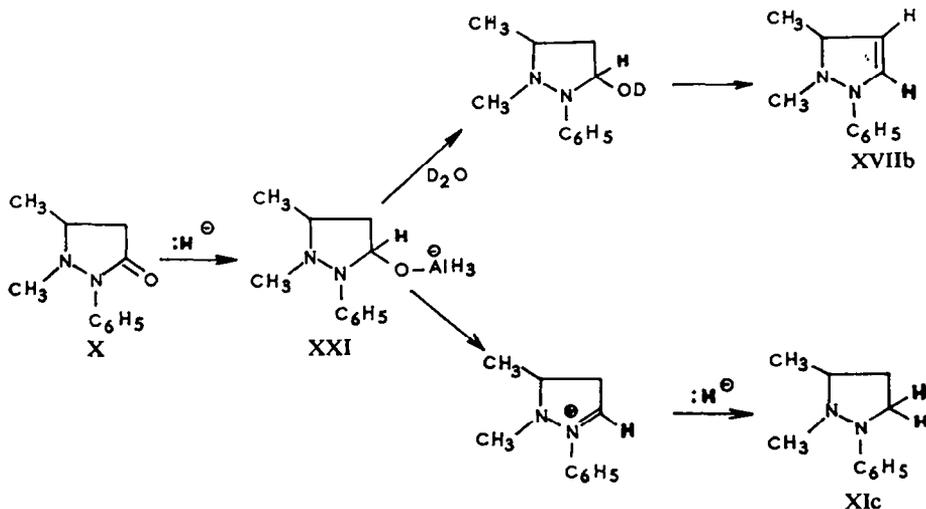


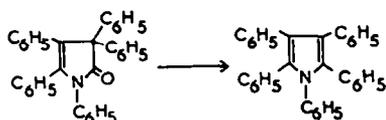
FIG. 2

TABLEAU N° 2

Solvant:	Rapport molaire hydrure-X	Rdt global	% XVII	% XI
Ether	1/4	25	90	10
Ether	1/2	40	90	10
Ether	2/1	70	25	75
Ether	4/1	65	—	100

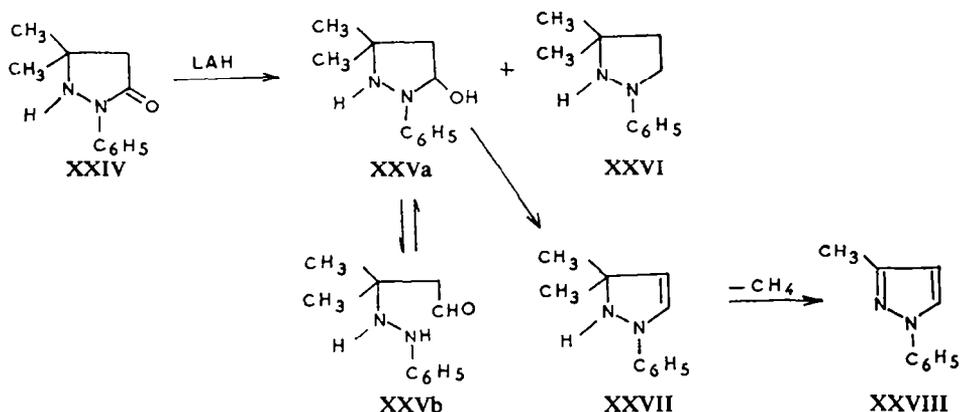
Les pourcentages relatifs de XI et de XVII ont été établis par CPV et dans certains cas aussi par RMN (intégration). Les produits sont identifiés par RMN (voir plus loin).

Ces résultats sont à comparer à ceux que Rigaudy et Baranne-Lafont²⁸ obtiennent en série pyrrolidone:



où ils observent une transposition rétropinacolique sans isoler le produit de réduction du type pyrazoline.

Enfin nous avons repris le travail de Bird¹⁷ et contrairement à ses affirmations, nous avons trouvé que la phényl-1 diméthyl-3,3 pyrazolidone-5 (XXIV) se réduit par LAH. Dans le THF, nous avons séparé par CPV de la phényl-1 diméthyl-3,3 pyrazolidine (XXVI) et du phényl-1 méthyl-3 pyrazole (XXVIII). Afin d'élucider le mécanisme de formation de cette dernière substance, la réduction de XXIV a été réalisée en milieu éther anhydre, dans des conditions plus douces.



Avec ce mode opératoire, l'action de LAH conduit uniquement à l'aminoaldéhyde XXVb, comme le montrent les spectres RMN (voir Tableau n° 3) et IR (bande $\nu_{C=O}$ à 1718 cm^{-1} dans le CHCl_3); par simple distillation intervient une déshydratation partielle de la forme tautomère XXVa conduisant à un mélange de phényl-1 méthyl-3 pyrazole XXVIII et de XXVb inaltéré. Le pyrazole XXVIII provient vraisemblablement d'un craking de la pyrazoline XXVII. Cette dernière a été postulée comme intermédiaire réactionnel par Huisgen²⁴ dans l'action de la N-phénylsydnone sur l'isobutène à 180° , réaction conduisant finalement à XXVIII.

Spectres RMN des pyrazolones, pyrazolidones et leurs produits de réduction

En attendant une publication ultérieure²⁵ sur les spectres de résonance magnétique nucléaire des pyrazolidones, pyrazolines et pyrazolidines, nous allons nous limiter à donner les glissements chimiques des protons des produits étudiés, comme preuve de leurs structures.

Les spectres RMN de l'antipyridine VIII et de la phényl-1 triméthyl-3,4,4 pyrazolin-2-one-5 (IV) ont été déjà étudiés.^{4,26}

Le Tableau n° 3 réunit les spectres RMN pour des solutions deutérochloroformiques à 10%. Les glissements chimiques sont exprimés en τ . Entre parenthèses nous indiquons la position du substituant et l'apparence du signal. L'étude des constantes de couplage fera l'objet d'une autre publication.²⁵

Si l'on considère le spectre RMN de l'hydroxypyrazoline V, deux problèmes se posent: différencier le proton en 5 de celui de l'OH; déterminer lequel des deux signaux aux champs forts est celui du méthyle qui est en vis-à-vis de l'OH. Pour répondre à la première question, nous avons ajouté quelques gouttes d'acide trifluoroacétique à la solution deutérochloroformique et observé que le signal à 5.00 τ se déplace fortement, tandis que celui à 6.62 τ demeure inchangé; nous attribuons donc le premier au proton hydroxylique. Dans le DMS- d_6 , les deux signaux en question apparaissent comme des doublets situés à 4.94 et 4.13 τ ($J_{H-C-OH} = 8.3$ c/s); celui à 4.13 τ disparaît par addition de D_2O , c'est pourquoi nous l'attribuons au proton hydroxylique.

En ce qui concerne les deux méthyles, il n'est pas certain que le signal le plus déblindé (8.94 τ) soit celui qui est en vis-à-vis de l'OH [cf.²⁷].

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil Varian A-60 du Laboratoire de Résonance Magnétique Nucléaire de la Faculté des Sciences de Montpellier.

Les spectres IR sur des appareils Perkin-Elmer 21 et 221 dans le Laboratoire de Spectroscopie de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier.

Les spectres UV ont été déterminés par nous-mêmes, au moyen d'un appareil Perkin-Elmer 137 UV.

Les points de fusion (non corrigés) ont été pris en capillaire.

Les analyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S.

Phényl-1 méthyl-3 pyrazolidone-5 (VI)

La synthèse s'effectue suivant la méthode de Knorr et Duden⁷: un mélange équimoléculaire d'acide crotonique et de phénylhydrazine est chauffé au bain d'huile; à 115° la réaction commence et de l'eau se condense sur les parois du réfrigérant; on chauffe alors durant 15 minutes à 120°, puis 30 minutes à 160°. Après refroidissement, le mélange se prend en masse; on le recristallise dans le benzène. F = 77°, Rdt = 80%. Litt.: F = 77.5°, Rdt = 77%.⁷ (Analyse $C_9H_{13}ON_2$: Calc.: C, 68.16; H, 6.86. Tr.: C, 68.54; H, 6.89%). Spectre UV: $\lambda_{\max}^{NH^{10H}}$ = 264 m μ ($\epsilon = 9700$); Spectre IR: $\nu_{C=O}^{CHCl_3}$ = 1689 cm^{-1} .

Phényl-1 diméthyl-2,3 pyrazolidone-5 (dihydroantipyrine) (X)

(A) Méthylation selon Knorr et Duden⁷: 5 g de phényl-1 méthyl-3 pyrazolidone-5, 10 g d'iodure de méthyle et 20 ml de méthanol sont portés 12 heures à 140° en tube scellé. Le mélange obtenu est traité par une solution 3 N de soude; le précipité est filtré puis séché. Après sublimation, on obtient un solide F = 116°, qui est l'anilide de l'acide crotonique, Litt.: F = 115.5°¹⁰. (Analyse $C_{10}H_{11}ON$: Calc.: N, 8.69; Tr.: N, 8.86%). Spectre RMN ($CDCl_3$): Me 8.17 τ (q), H_α 4.01 τ (m), H_β masqué par le phényle, NH 2.04 τ (élargi), Ph 2.85 τ (m). $J_{CH_3-H\beta} = 6.7$; $J_{CH_3-H\alpha} = 1.4$; $J_{H\alpha-H\beta} = 14.8$ c/s.

Il s'agit donc de l'anilide de l'acide crotonique trans.

(B) Méthylation par l'iodure de méthyle à reflux: 50 g d'iodure de méthyle (350 mmole) et 35.2 g de phényl-1 méthyl-3 pyrazolidone-5 (200 mmole) sont portés à reflux durant 3 h. Après refroidissement, on verse lentement une solution saturée de bicarbonate de sodium jusqu'à neutralité. La couche organique est extraite par l'éther, séchée sur sulfate de sodium et distillée: Eb_{0.1} = 110–112°, Rdt, 27 g (70%).

(C) A partir de la N-méthyl N'-phénylhydrazine: 5 g de méthylphénylhydrazine (41 mmole) et 3.6 g d'acide crotonique (42 mmole) sont portés pendant 1 h à 100°, puis 2 h à 160°. Après refroidissement on obtient une huile que l'on distille: Eb_{0.1} = 110–112°, Rdt 6 g (80%). Le produit est identique (RMN, CPV) au précédent. (Analyse $C_{11}H_{14}ON_2$: Calc.: N, 16.69; Tr.: N, 16.47%). Spectre UV: $\lambda_{\max}^{NH^{10H}}$ = 269 m μ ($\epsilon = 8.300$). Litt.: 253 m μ ($\epsilon = 8.130$)⁸; Spectre IR: $\nu_{C=O}^{CHCl_3}$ = 1689 cm^{-1} . Picrate: F = 145–147° (alcool). (Analyse $C_{17}H_{17}O_6N_4$: Calc.: N, 16.69; Tr.: N, 16.47%).

²⁷ F. Hemmert, A. Lablanche-Combiér, B. Lacoume et J. Levisalles, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 982 (1966).

Réduction de l'antipyrine par l'hydrure d'aluminium et de lithium

(A) *Séparation des constituants par CPV.* Les spectres ont été obtenus sur un appareil Aerograph Autoprep A 700 muni d'un enregistreur Honeywel avec intégrateur.

Les colonnes utilisées en étude analytique sont de polarités différentes, mais pouvant résister à des températures de l'ordre de 200°. Nous avons utilisé dans l'ordre de polarité croissant: Apiezon L, Silicone SE 30, Phénylène diéthanolamine succinate (PDEAS). Le tableau suivant contient les résultats obtenus à 210°, 70 ml/min sous 3 atmosphères.

Colonne	Longueur (pieds) diamètre (pouces)	Indice de rétention (relatif):		
		Pyrazoline	Pyrazolidine	Pyrazolidone
SE 30	10 × $\frac{1}{4}$	1	1.32	2.63
SE 30	20 × $\frac{3}{8}$	1	1.31	2.47
Apiezon L	10 × $\frac{1}{4}$	1	1.45	2.70
PDEAS	5 × $\frac{1}{4}$	1	1.49	—

Les résultats obtenus à différentes températures permettent de déterminer les pentes des droites obtenues lorsque l'on porte le logarithme du volume de rétention en fonction de l'inverse de la température absolue:

Colonne:		Pente de la droite $\log V = f(1/T)$ (exprimée en degré ⁻¹)		
		Pyrazoline	Pyrazolidine	Pyrazolidone
SE 30	10 × $\frac{1}{4}$	2.59 . 10 ³	2.76 . 10 ³	2.87 . 10 ³
SE 30	20 × $\frac{3}{8}$	2.77 . 10 ³	2.62 . 10 ³	2.96 . 10 ³
Apiezon L	10 × $\frac{1}{4}$	2.43 . 10 ³	2.65 . 10 ³	2.89 . 10 ³
PDEAS	5 × $\frac{1}{4}$	3.00 . 10 ³	3.13 . 10 ³	—

En chromatographie préparative, étant donné la fragilité des produits, nous avons été amenés à utiliser la colonne SE 30 (20 × $\frac{3}{8}$); les quantités de mélange à séparer que l'on peut injecter peuvent atteindre 250 microlitres sans superposition des pics si la colonne est portée à 210° et le débit maintenu entre 60 et 80 millilitres à la minute sous une pression d'entrée de trois atmosphères. Le détecteur et l'injecteur sont portés à une température supérieure de 50° à celle de la colonne; le détecteur utilisé est un détecteur à filament parcouru par un courant de 175 miliampères.

(B) *Réduction dans l'éther.* 5 g d'antipyrine (26.6 mmole) sont mis en suspension dans 50 ml d'éther anhydre; on ajoute une suspension de 1 g d'hydrure (26.4 mmole) dans 100 ml d'éther anhydre. Après 2 heures de reflux, on détruit l'excès d'hydrure qui n'a pas réagi par l'acétate d'éthyle, puis on détruit les complexes formés par 5 ml d'eau. On décante la couche organique, sèche sur sulfate de magnésium, puis évapore et distille. On recueille une fraction entre 75 et 125° sous 0.1 mm de mercure. Le rendement est de 3.8 g (76%). Une distillation ultérieure permet de séparer deux fractions, la première qui distille entre 75 et 110°, la seconde entre 120 et 125°.

L'analyse de la première fraction en CPV permet de distinguer deux produits possédant des volumes de rétention distincts. Leur séparation est réalisée, comme indiqué au paragraphe précédent, et les fractions collectées sont identifiées par RMN.

Le produit possédant le temps de rétention le plus petit est la phényl-1 diméthyl-2,3 pyrazoline-4, XVII. Le second est la phényl-1 diméthyl-2,3 pyrazolidine XI.

La seconde fraction de distillation est constituée presque exclusivement par la dihydroantipyrine X.

Le mélange brut obtenu après distillation est analysé en CPV; les corrections d'intégration sont apportées par étalonnage de l'appareil avec un mélange connu des trois constituants.

Dans le tableau n°1 figurent les proportions relatives des trois produits de réduction obtenus avec le rapport molaire hydrure-antipyrine 1/1, ainsi que ceux provenant du même mode opératoire, mais avec des rapports 1/4, 1/2 et 2/1.

(C) *Réduction dans le mélange éther-benzène.* Nous avons reproduit l'essai décrit par Bowman et Franklin⁶: 10 g (53 mmole) d'antipyrine sont dissous dans 100 ml de benzène portés à ébullition; on ajoute une suspension de 2 g (53 mmole) de LAH dans 20 ml d'éther. On porte 2 heures à reflux,

décompose l'excès d'hydrure par l'acétate d'éthyle, puis les complexes par l'eau. La couche étherée décantée est séchée sur sulfate de sodium, puis distillée; on recueille la fraction passant entre 70° et 125° sous 1 mm. Rendement 7.8 g (75%). Les résultats de l'analyse par CPV sont donnés dans le Tableau n° 1.

(D) *Réduction dans le tétrahydrofurane.* On utilise la méthode décrite par Hinman *et al.*¹¹: dans un ballon à trois tubulures muni d'une agitation, d'un Soxhlet et d'un réfrigérant, on ajoute 5.4 g (142 mmole) d'hydrure à 300 ml de THF. On porte à reflux et extrait progressivement 12.8 (70 mmole) d'antipyrine; on laisse agiter encore 1 heure, puis introduit 10 ml d'eau; on filtre la couche organique, chasse le THF, reprend par l'éther, puis sèche sur sulfate de sodium. L'éther est évaporé, le résidu est distillé, puis analysé en CPV (Tableau n° 1).

Nous avons opéré de même avec les rapports molaires 1/4 et 1/1 (cf. Tableau n° 1).

(E) *Réduction dans le benzène.* Même mode opératoire que dans le benzène-éther, sauf que l'on met l'hydrure en suspension dans le benzène. Les résultats de cette expérience (rapport molaire 1/1) figurent dans le Tableau n° 1.

(F) *Caractéristiques des produits de réduction.* La dihydroantipyrine X provenant des essais de réduction est identique à celle que nous avons décrit précédemment. *Phényl-1 diméthyl-2,3 pyrazoline-4* XVII. (Analyse C₁₁H₁₄N₂: Calc.: C, 75.82; H, 8.10; Tr.: C, 75.18; H, 8.05%) Spectre UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{N}^{\text{O}}\text{H}^{\text{O}}}$ = 286 m μ (ϵ = 10,000). Le produit ne donne pas de picrate. *Phényl-1 diméthyl-2,3 pyrazolidine* XI. (Analyse C₁₁H₁₄N₂: Calc.: C, 74.95; H, 9.15; Tr.: C, 75.23; H, 9.10%) Spectre UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{N}^{\text{O}}\text{H}^{\text{O}}}$ = 254 m μ (ϵ = 10,700). Picrate, F = 118–120° (alcool) (Analyse C₁₇H₁₉O₇N₅: Calc.: N, 17.28; Tr.: N, 17.01%).

Réduction de la dihydroantipyrine par l'hydrure d'aluminium et de lithium

La dihydroantipyrine (28.4 mmole; 6.7 g) est dissoute dans 50 ml d'éther anhydre; dans cette solution est ajoutée une suspension de 2.15 g (57 mmole) de LAH dans 50 ml d'éther. Après deux heures de reflux, la solution limpide est additionnée des 5 ml d'acétate d'éthyle nécessaires pour décomposer l'excès d'hydrure qui n'a pas réagi; on traite alors la solution par 5 ml d'eau, puis décante la couche étherée. Après évaporation du solvant, le résidu est distillé sous vide: on recueille la fraction Eb₁ = 70–125°, rendement global: 4.7 g (70%).

Le distillat est analysé en CPV (cf. Tableau n° 2).

Les essais avec d'autres rapports molaires (1/4, 1/2 et 4/1) ont été effectués avec le même mode opératoire; les résultats CPV figurent aussi dans le Tableau n° 2.

Réduction de la phényl-1 méthyl-3 pyrazolidone-5 (VI)

A la phényl-1 méthyl-3 pyrazolidone-5 (5 g; 28.4 mmole) dans 100 ml d'éther anhydre sont ajoutés 1.5 g (39.5 mmole) d'hydrure d'aluminium et de lithium dans 50 ml d'éther anhydre. On porte 2 heures à reflux, puis détruit l'excès d'hydrure par 5 ml d'acétate d'éthyle. On ajoute alors 5 ml d'eau, puis filtre la solution étherée, sèche, chasse l'éther et distille: Eb₁ = 104–105°, Rdt = 3 g (60%).

Après CPV sur colonne SE 30 (20 × $\frac{3}{8}$) à 200° on isole: *Phényl-1 méthyl-3 pyrazolidine* (VII). F = 71°, pourcentage relatif: 66%. (Analyse C₁₀H₁₄N₂: Calc.: C, 74.03; H, 8.70; Tr.: C, 74.16; H, 8.37%) Spectre UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{N}^{\text{O}}\text{H}^{\text{O}}}$ = 251 m μ (ϵ = 11,300). *Phényl-1 méthyl-3 pyrazoline-2* (XXII). F = 73°, pourcentage relatif: 34%. (Analyse C₁₀H₁₄N₂: Calc.: C, 74.96; H, 7.55; Tr.: C, 75.08; H, 7.73%) Spectre UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{N}^{\text{O}}\text{H}^{\text{O}}}$ = 279 m μ (ϵ = 11,000) Litt.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{N}^{\text{O}}\text{H}^{\text{O}}}$ = 278 m μ (ϵ = 17,400)¹² Spectre IR: $\nu_{\text{O}=\text{N}}^{\text{O}} = 1598 \text{ cm}^{-1}$.

On obtient le même produit par la méthode de Duffin et Kendall:¹³ condensation de la phénylhydrazine sur la base de Mannich de l'acétone en milieu sulfurique 2 N: solide blanc, F = 73° (éther de pétrole), Litt.: F = 73°.¹³

Réduction de la phényl-1 triméthyl-3,4,4 pyrazolone-5

(A) *Préparation de l' α,α -diméthylacétylacétate d'éthyle.* Nous avons employé pour métyler l'acétylacétate d'éthyle, l'hydrure de sodium, comme Zaugg *et al.*,¹⁴ mais en utilisant 2 moles d'hydrure

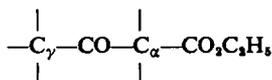
¹² G. Duffin et J. Kendall, *J. Chem. Soc.* 408 (1954).

¹³ H. E. Zaugg, D. A. Dunnigan, R. J. Michaels, L. R. Swett, T. S. Wang, A. H. Sommers et R. W. De Net, *J. Org. Chem.* 26, 644 (1961).

de sodium par mole d'ester au lieu d'une, ce qui fait passer le rendement de 30 à 70%. Avec des rapports hydrure de sodium ester plus élevés (3/1), on obtient des produits tri et tétraméthylés qui ont été séparés par CPV et étudiés en RMN (Tableau n° 3).

24 g d'hydrure de sodium à 50% dans la paraffine (500 mmole) sont lavés en atmosphère sèche avec 3 fois 50 ml de benzène anhydre. L'hydrure obtenu est transféré dans 200 ml de diméthylformamide fraîchement distillé sur hydrure de sodium. On ajoute lentement à froid 32.5 g (250 mmole) d'acétylacétate d'éthyle; on laisse agiter 1 heure et demie à température ambiante, puis ajoute lentement à froid 84 g d'iodure de méthyle dissous dans 150 ml de diméthylformamide anhydre; la température interne du mélange est contrôlée et reste inférieure à 10°; l'agitation est maintenue durant l'addition de la solution d'iodure de méthyle à une vitesse d'environ 1000 tours/minute afin d'éviter que l'iode de sodium formé se prenne en masse. Après la fin de l'addition, on laisse l'agitation durant 2 h à température ambiante; on verse alors le mélange dans un litre d'eau additionné de 50 g de bicarbonate de sodium; la solution est extraite plusieurs fois par 100 ml de benzène, la

TABLEAU N° 3



Ester	I _R	α	γ	CO ₂ C ₂ H ₅ †
Acétylacétate d'éthyle*	1	6.54	7.73	5.79 (q) 8.71 (t)
α-Méthyl*	1.12	6.49 (q) 8.66 (d)†	7.67	5.80 (q) 8.72 (t)
α,α-Diméthyl	1.18	8.64	7.85	5.81 (q) 8.74 (t)
α,α,γ-Triméthyl	1.82	8.65	7.56 (q) 8.92 (t)†	5.84 (q) 8.77 (t)
α,α,γ,γ-Tétraméthyl	2.12	8.64	7.12 (m) 8.93 (d)	5.82 (q) 8.74 (t)
			J = 6.5 c/s	

* Nous ne donnons pas les signaux de l'énol.

† J = 7.1 c/s.

couche benzénique obtenue lavée plusieurs fois avec de l'eau pour éliminer le diméthylformamide. Après avoir séché la couche organique sur sulfate de sodium, on évapore le benzène à pression ordinaire, puis distille sous vide lérsidu: Eb₂₀ = 85–90°, Rdt. 28 g. Le produit ainsi préparé est directement utilisable pour l'obtention de la phényl-1 triméthyl-3,4,4 pyrazolone-5 IV; cependant, une étude en CPV (RMN Tableau n° 3) montre qu'il contient environ 10% d'α-méthylacétylacétate d'éthyle. Cette étude a été faite sur colonne silicone SE 30 (10 × 4) à 185°; les indices relatifs de rétention, I_R, de l'ensemble des esters figurent aussi dans le Tableau n° 3.

(B) *Phényl-1 triméthyl-3,4,4 pyrazolone-5* (IV). On chauffe pendant 2 heures à 140° un mélange équimoléculaire de phénylhydrazine et d'α,α-diméthylacétylacétate d'éthyle. Par distillation, on obtient, après élimination d'une tête, un liquide incolore qui cristallise: Eb_{0.5} = 134–136°, F = 58–59° (sublimé); Rdt = 80%, Litt.: F = 56–59°. ²⁰ (Analyse C₁₂H₁₄ON₂: Calc.: C, 71.26; H, 6.98; Tr.: C, 70.89; H, 6.97%.)

(C) *Réduction de la phényl-1 triméthyl-3,4,4 pyrazolone-5*. A une solution de 5 g de pyrazolone (25 mmole) dans 100 ml d'éther sont ajoutés 790 mg de LAH (21 mmole) en suspension dans 50 ml d'éther. Après 2 heures de reflux, on ajoute 10 ml d'acétate d'éthyle, puis 5 ml d'eau; la couche étherée est décantée, puis séchée sur sulfate de sodium. Après distillation, on recueille 2.5 g (Rdt 50%) de phényl-1 triméthyl-3,4,4 pyrazoline, Eb = 121–124°.

Le résidu de distillation est recristallisé dans un mélange d'éther de pétrole et de benzène: c'est la phényl-1 triméthyl-3,4,4 hydroxy-5 pyrazoline-2 F = 120°, Rdt 1 g (20%), Litt.: F = 118°. ²⁰ *Phényl-1 triméthyl-3,4,4 pyrazoline-2* (XXIII). (Analyse C₁₂H₁₆N₂: Calc.: C, 76.55; H, 8.57; Tr.: C, 75.71; H, 8.30%); Spectre UV: λ_{max}^{10H}²⁰ = 241 mμ (ε = 12.100). *Phényl-1 triméthyl-3,4,4 hydroxy-5 pyrazoline-2* (V). (Analyse C₁₂H₁₆ON₂: Calc.: C, 70.56; H, 7.90; Tr.: C, 70.37; H, 7.85%.) Spectre UV: λ_{max}^{10H}²⁰ = 274 mμ (ε = 15,500). Spectre IR: ν_{C=O}^{CHCl₃} = 1605 cm⁻¹; ν_{OH}^{H₂O} = 2960 cm⁻¹.

²⁰ L. Knorr, *Liebig's Ann.* 238, 160 (1887).

TABLEAU N° 4

Pyrazolidones-5	No	CH ₃ (3)	H ₄ (4)	H(3)	CH ₂ ou H(2)	C ₆ H ₅ (1)
Phényl-1 diméthyl-2,3	X	8-75(d)	7-78(q)	6-80(q)	7-41(s)	2-60(m)
Id. D-4 trans et cis	Xa et b	8-75(d)	7-78(q)	6-80(q)	Id.	Id.
Id. D-3	X	8-75(s)	7-78(d)	—	Id.	Id.
Id. 2D-3,4 trans et cis	Xa et b	8-75(s)	7-78(d)	—	Id.	Id.
Phényl-1 méthyl-3	VI	8-77(d)	7-73(q)	6-35(m)	5-52(e)	2-28(m)
Phényl-1 diméthyl-3,3	XXIV	8-73(s)	7-49(s)	—	5-45(e)	2-15(m)
Pyrazolidones-4	No	CH ₃ (3)	H(3)	H ₄ (5)	CH ₂ (2)	C ₆ H ₅ (1)
Phényl-1 diméthyl-2,3	XVII	8-97(d)	6-43(m)	3-43(q)	7-45(s)	3-20(m)
Id. D-5	XVIIb	8-97(d)	6-43(m)	—	Id.	Id.
Id. 2D-3,5	XVIIa	8-97(s)	—	—	Id.	Id.
Pyrazolidones-2	No	CH ₃ (3)	Position 4	Position 5		C ₆ H ₅ (1)
Phényl-1 méthyl-3	XXII	7-97(d)	7-25(m)	6-39(m)		2-97(m)
Phényl-1 triméthyl-3,4,4	XXIII	7-97(s)	8-75(s)	6-65(s)	2-78(m)	2-15(m)
Phényl-1 triméthyl-3,4,4 hydroxy-5	V	8-25(s)	9-01(s)	8-94(s)	5-00(s)*	2-85(m)
Méthyl-3 β-phényl- butyraldéhyde	XXVb	gem-diméthyle: 8-55(s); méthylène: 7-29(d); proton aldéhydique: 0-12(t) J = 2-65 (**)				
Pyrazolidines	No	CH ₃ (3)	H(3)	H ₄ (4)	H ₄ (5)	CH ₂ ou H(2)
Phényl-1 diméthyl-2,3	XI	9-01(d)	6-92(m)	8-29(m)	6-52(m)	7-54(s)
Id. 2D-5,5	XIc	9-01(d)	6-92(m)	8-29(q)	—	Id
Id. D-4 trans et cis	XIa et b	9-01(d)	6-92(m)	8-29(m)	6-52(m)	Id
Id. 3D-3,5,5	XI	9-01(s)	—	8-29(d)	—	Id
Id. 4D-3,4,5,5 trans et cis	XIa et b	9-01(s)	—	8-29(s)	—	Id
Phényl-1 méthyl-3	VII	8-87(d)	6-95(m)	8-10(m)	6-67(m)	6-66(s)
Phényl-1 diméthyl-3,3	XXV	8-90(s)	—	8-13(t)	6-54(m)	6-54(s)
Pyrazoles	No	CH ₃ (3)	H(4)	H(5)		C ₆ H ₅ (1)
Phényl-1 méthyl-3	III	7-66(s)	3-75(d)	2-18(d)		2-61(m)

(s) singlet; (d) doublet; (t) triplet; (q) quartet; (m) multiplet (multiplicité supérieure à 4); (e) élargi.

* Dans CHCl₃, ces deux signaux apparaissent comme des doublets (J_{H-C-O-H} = 8.5).

** Dans le DMS: méthylène à 7-23τ (d), proton aldéhydique à 0-16τ (t), J = 2-7 c/s.

Réduction de la phényl-1 diméthyl-3,3 pyrazolidone-5

(A) *Phényl-1 diméthyl-3,3 pyrazolidone-5* (XXIV). Préparée suivant la méthode décrite par Prentice,³¹ en partant de l'acide β -diméthylacrylique et de la phénylhydrazine, F = 76–77° (benzène), Rdt = 75%, Litt.: F = 77.5°. ³¹ (Analyse C₁₁H₁₄ON₂: Calc.: C, 69.44; H, 7.42; Tr.: C, 69.58; H, 7.29%.) Spectre UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ = 264 m μ (ϵ = 10,800). Picrate, F = 107° (alcool). (Analyse C₁₇H₁₇O₃N₃: Calc.: C, 48.69; H, 4.09; Tr.: C, 49.00; H, 4.16%.)

(B) *Réduction de la phényl-1 diméthyl-3,3 pyrazolidone-5*. (1) 5 g de phényl-1 diméthyl-3,3 pyrazolidone-5 (26.4 mmole) sont dissous dans 100 ml de THF; après addition de 1 g (26.4 mmole) d'hydruure d'aluminium et de lithium, on porte le mélange 2 heures à reflux; on ajoute alors 10 ml d'acétate d'éthyle, puis 5 ml d'eau. On décante la solution organique, chasse le THF, puis reprend par un peu d'éther; la solution étherée est séchée sur sulfate de sodium, puis évaporée. Après distillation on recueille une fraction qui passe entre 135 et 160° sous 0.1 mm. L'analyse en CPV permet de distinguer deux composés que l'on sépare en CPV préparative [colonne SE 30 (20 \times $\frac{1}{3}$) à 235°].

Le premier produit isolé (indice de rétention relatif 1) est le *phényl-1 méthyl-3 pyrazole* (XXVIII) pourcentage relatif 60%, F = 37°, Litt.: F = 35–36°. ³² (Analyse C₁₀H₁₀N₂: Calc.: C, 75.92; H, 6.37; Tr.: C, 75.76; H, 6.52%.) Le second est la *phényl-1 diméthyl-3,3 pyrazolidine* (XXVI) (indice de rétention relatif 1.48), pourcentage relatif 40%: (Analyse C₁₁H₁₆N₂: Calc.: C, 74.95; H, 9.16; Tr.: C, 74.91; H, 9.05%.) Spectre UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ = 249 m μ (ϵ = 11,400). Picrate, F = 118–120° (alcool) (Analyse C₁₇H₁₉O₇N₃: Calc.: C, 50.37; H, 4.72; Tr.: C, 50.19; H, 4.74%.)

(2) 5 g de phényl-1 diméthyl-3,3 pyrazolidone-5 (26.4 mmole) sont dissous dans 100 ml d'éther anhydre, et on ajoute 480 mg (12.7 mmole) de LAH dans 20 ml d'éther anhydre. On porte 3 heures à reflux, puis ajoute 5 ml d'eau; après filtration la solution étherée est séchée sur sulfate de sodium, l'éther évaporé, sous vide et le résidu chromatographié sur une petite colonne (substrat, alumine; éluant, éther). Après évaporation de l'éther sous vide à froid, on obtient l'amino-aldéhyde (XXVb) sous la forme d'une huile rouge: RMN, Tableau n° 3; IR, $\nu_{\text{C=O}}^{\text{EtOH}}$ = 1718 cm⁻¹.

Par distillation (Eb₃₀ = 145–148°) on isolé une huile jaune, dont la RMN montre qu'elle est composée de 35% de phényl-1 méthyl-3 pyrazole (XXVIII) et de 65% d'amino-aldéhyde (XXVb).

Si la CPV analytique (colonne SE 30 10 \times $\frac{1}{4}$; 190°) laisse le mélange inaltéré, la CPV préparative (colonne SE 30 20 \times $\frac{1}{3}$; 235°) l'enrichit en phényl-1 méthyl-3 pyrazole (70%).

³¹ B. Prentice, *Liebig's Ann.* **292**, 272 (1896).

³² D. M. Burness, *J. Org. Chem.* **21**, 97 (1956).