

RECHERCHES DANS LA SERIE DES AZOLES—LX STEREOCHIMIE DE LA C-PROTONATION DES PYRAZOLINES-3

J. ELGUERO, R. JACQUIER et D. TIZANÉ*

Equipe de Recherche associée au C.N.R.S.: Laboratoire de synthèse et d'étude physicochimique d'hétérocycles azotés. Faculté des Sciences, Place E. Bataillon, 34-Montpellier, France

(Received in France 31 May 1969; Received in the UK for publication 3 August 1970)

Résumé—La stéréochimie de la protonation des pyrazolines-3, qui sont des énehydrazines cycliques, est déterminée pour la première fois. Il est montré que la C-protonation conduit au produit thermodynamiquement le plus stable: le sel de pyrazolinium-2 *trans*-4,5. La réduction de ces sels par l'hydrure d'aluminium et de lithium constitue ainsi une méthode de synthèse de pyrazolidines dont la stéréochimie *trans* des centres 4 et 5 est définie.

Abstract—The stereochemistry of protonation of 3-pyrazolines (cyclic enehydrazines) has been determined for the first time. It was demonstrated that C-protonation gives the thermodynamically more stable product, namely the *trans*-4,5-disubstituted-2-pyrazolinium salt. The reduction of these salts with lithium aluminium hydride affords a method of synthesizing pyrazolidines with a known stereochemistry at positions 4 and 5.

DANS UNE publication précédente,¹ nous avons montré que la protonation des pyrazolines-3(I) (qui sont des énehydrazines cycliques) conduit, comme dans le cas des énamines,² à une forme stable C-protonée, la N-protonation intermédiaire n'ayant pu être mise en évidence que dans le cas de phényl-3 alcoyl-4 pyrazolines-3. Nous avons maintenant généralisé cette étude aux pyrazolines-3 disubstituées-4,5, afin de préciser la stéréochimie de la C-protonation. La base libre I étant un intermédiaire commun aux deux formes N-protonée C-protonée,³ et le proton s'approchant indifféremment du C₄ par la face supérieure ou inférieure du cycle, la réaction doit conduire aux deux pyrazoliniums-2 diastéréoisomères: le *cis*-4,5 II et le *trans*-4,5 III (Fig 1), si elle est sous contrôle cinétique.

Expérimentalement, l'étude de la C-protonation par RMN montre en fait l'existence d'une seule forme C-protonée, que le spectre soit enregistré directement par addition de quelques gouttes d'acide trifluoroacétique dans la sonde contenant une solution deutérochloroformique de base, ou à partir d'un sel de pyrazoline-3 (perchlorate ou picrate).

Pour déterminer la stéréochimie du produit final de la réaction, nous avons comparé les déplacements chimiques des protons à ceux de pyrazoliniums-2 obtenus par une autre voie de synthèse⁴ ou à ceux de pyrazolines-2⁵.

En série pyrazoline-2 et dans le CDCl₃, le remplacement d'un proton par un méthyle en 4 ou en 5 produit un déplacement chimique de $+ 0.37 \pm 0.05$ ppm pour le proton *cis*,⁶ alors que le proton *trans* est déblindé de $- 0.19 \pm 0.05$ ppm⁶ (Fig. 2).

* Ce travail fait partie de la thèse de Doctorat d'Etat de D. Tizané enregistrée au C.N.R.S., sous le n° A.O. 3041

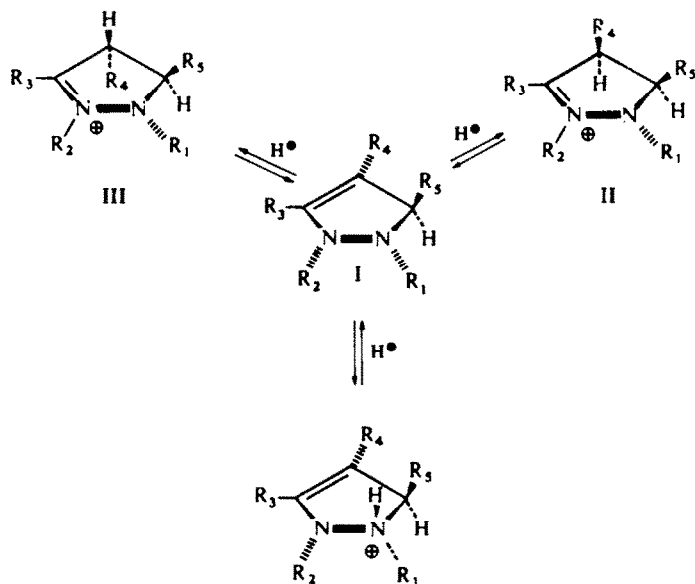
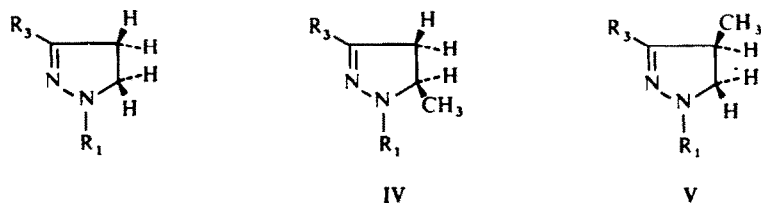


FIG 1



$$H_c: \Delta\sigma = +0.37 \pm 0.07 \text{ ppm}$$

$$H_t: \Delta\sigma = -0.19 \pm 0.05 \text{ ppm}$$

FIG 2. Effet d'un méthyle sur le déplacement chimique des autres protons.

Ces résultats sont confirmés par des calculs théoriques effectués par Elguero, Fruchier et Gil⁶ qui ont appliqué aux pyrazolines-2, les équations d'ApSimon *et al.*⁷ concernant les effets longue distance des liaisons C-H, C-C et du groupement méthyle en libre rotation.

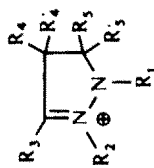
Pour les pyrazolines-2, la contribution apportée par un méthyle a pu être définie avec précision en série méthyl-1 phényl-2, car nous disposons d'espèces convenablement deutériées⁸ (voir Tableau 1).

Dans le DMS-d₆, un méthyle exerce un effet de blindage de $+0.46 \pm 0.02$ ppm sur le proton cis, qu'il soit en 4 ou en 5, alors qu'il déblindage différemment le proton trans selon sa position (-0.34 ppm pour H₅ et -0.08 ppm pour H₄). On observe un effet analogue en série diméthyl-1,2, comme le montre la comparaison des spectres RMN pris dans le DMS-d₆ des pyrazolines VI, VII et VIII décrits par deux

Tableau 1—cont'd.

No	Pyrazolinium	Solvant	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₅	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₄	R ₅	R ₅	R ₅	R ₅
XVI	Tetraméthyl-1,3,4,5 phényl-2	DMS-d ₆	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	2.28(s)	7.82	8.56 (m)	6.72 (m)	8.58(m)	6.72(m)		
XVIa	Idem deutérié	DMS-d ₆	CH ₃	C ₆ H ₅	CD ₃	CH ₃	D	CH ₃	H	2.25(s)	—	8.54	—	8.57(d)	6.73(q)		
XVII	Triméthyl-1,3,5 phényl-2 t-butyl-4	DMS-d ₆	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	t-C ₄ H ₉	H	CH ₃	H	2.25(s)	7.67	8.86 (m)	6.73 (m)	8.58(d)	6.48(m)		J ₅₋₅ = 6.2
XVIIa	Idem deutérié	DMS-d ₆	CH ₃	C ₆ H ₅	CD ₃	t-C ₄ H ₉	D	CH ₃	H	2.25	—	8.86	—	8.57(d)	6.46(q)		J ₅₋₅ = 6
XVII	Triméthyl-1,3,5 phényl-2 t-butyl-4	CDCl ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	t-C ₄ H ₉	H	CH ₃	H	2.36(s)	7.61	8.83	6.57	8.46(d)	6.57		J ₅₋₅ = 6
XVIIa	Idem deutérié	CDCl ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	CD ₃	t-C ₄ H ₉	D	CH ₃	H	2.36(s)	—	8.84	—	8.47(d)	6.53		J ₅₋₅ = 6.5

(s): singulet; (q): quartet; (m) multiplet; (mmr): multiplet mal résolu; (b): élargi; (d): doublet.

TABLEAU 2. SPECTRES RMN DE PYRAZOLINIUMS-2* (DMS-d₆)

Diméthyl-1,2 pyrazolinium-2	No	R ₃	R ₄	R ₄	R ₅	R ₅	R ₃	R ₄	R ₄	R ₅	R ₅	R ₅	Remarques
Méthyl-3	VI	CH ₃	H	H	H	H	7.48	6.33 (mmr)					*
Diméthyl-3,4	VII	CH ₃	CH ₃	H	H	H	7.55	8.70			7.03	6.25	
Diméthyl-3,5	VIII	CH ₃	H	H	CH ₃	H	7.63	6.30-6.95			8.73	6.60	†

* Le spectre du perchlorate de triméthyl-1,2,3 pyrazolinium-2 dans le DMS-d₆ ne figure pas dans la référence*. L'attribution des deux N-méthyles dans ce solvant est la suivante: N₁—CH₃, 7.06 τ et N₂—CH₃, 6.55 τ.† 6.30-6.95 τ représente la région dans laquelle on observe les transitions des protons H₄ et H₅ et ne peut être considéré comme les déplacements chimiques réels de ceux-ci.

d'entre nous et Aubagnac.⁴ Nous avons reporté la valeur des déplacements chimiques dans le Tableau 2.

En général on constate que les protons H₄ et H₅ des pyrazoliniums IX, X, XI et XVI décrits dans le Tableau 1 sont blindés d'environ 0.30 ± 0.05 ppm. On peut en conclure que chacun d'eux est en position *cis* par rapport au groupement alcoyle voisin. Cependant pour les pyrazoliniums XII et XVII, on constate que l'effet exercé par le tertibutyle est beaucoup plus faible (blindage de 0.15 ppm du proton H₅: comparer VI et XII, XIII et XVII). Toutefois, la structure de ces deux sels est bien *trans*, car le groupement méthyle en 5 exerce un effet de blindage sur le proton en 4 identique à celui déjà signalé.

La C-protonation d'une pyrazoline-3 disubstituée-4,5 conduit donc au produit thermodynamiquement le plus stable, c'est-à-dire celui où l'interaction stérique entre les groupements en 4 et 5 est minimum:* le pyrazolinium-2 *trans*-4,5.

Ceci implique que la C-protonation soit une réaction réversible.

Nous l'avons vérifié par RMN en réalisant l'expérience suivante: on introduit dans la sonde contenant une solution de diméthyl-1,5 diphenyl-2,3 deutério-5 pyrazoline-3 XVIII⁸ dans le CDCl₃, un défaut d'acide trifluoroacétique deutérié. L'hydrogène en position 4 de la pyrazoline-3 XVIII est partiellement échangé, ce qui ne peut effectivement se produire que s'il y a intervention d'un équilibre entre la base XVIII et son sel XIX (Fig 3)

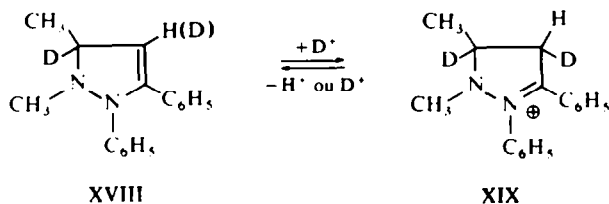


FIG 3

Si on ajoute suffisamment d'acide trifluoroacétique pour que toute la base soit protonée, on constate que l'incorporation de deutérium en 4 dans le pyrazolinium XIX est sensiblement égale dans les positions *cis* et *trans* par rapport au méthyle en 5. Le résultat est d'ailleurs le même si on utilise une solution de DCl dans D₂O.

Lorsqu'on réalise cette expérience avec la triméthyl-1,3,5 phényl-2 deutério-5 pyrazoline-3 XX,⁸ on observe parallèlement à la réaction de C-protonation, un échange partiel H-D du méthyle en 3 du pyrazolium XV b correspondant (Fig 4). Il est normal qu'en présence d'un excès d'acide trifluoroacétique deutérié, l'échange H-D des hydrogènes en 3 soit plus important que ceux en 4, car ils sont plus acides.⁴

Expérimentalement, on observe dans la région 6 à 7 τ les signaux des protons en 4 correspondant à trois espèces isotopiques différentes: la non deutériée XVa et les deux monodeutériées XVb *cis* et *trans* (il est vraisemblable que l'espèce dideutériée en 4 est aussi présente).

* Ce résultat est en accord avec l'un des mécanismes proposé par Michelson⁹ pour l'isomérisation acido-catalysée des pyrazolines-2 disubstituées-4,5

Une conséquence des résultats précédents est que la réduction dans un solvant non protique par l'hydruire d'aluminium et de lithium d'un sel de pyrazolinium-2 disubstitué 4,5 ne peut donner au plus que deux pyrazolidines XXI et XXII dont la stéréochimie trans des centres en 4 et 5 est établie sans ambiguïté.

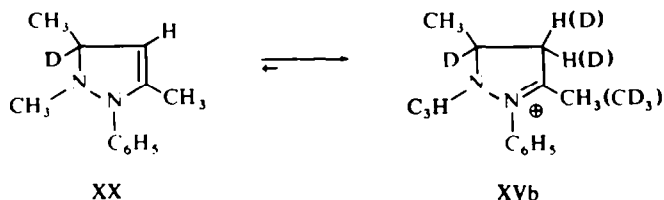


FIG 4

Comme le montrent les résultats de CPV du Tableau 3, nous avons effectivement obtenu un mélange de deux pyrazolidines XXI et XXII lors de la réduction des sels de pyrazoliniums IX, X, XI et XVI et un seul diastéréoisomère dans le cas des sels XII et XVII.

Dans ce Tableau 3 figure également la réduction de la triméthyl-1,2,4 diphenyl-3,5 pyrazoline-3 XXIV par le borohydruire de sodium et l'acide acétique dans le tétrahydrofurane. Par cette méthode, la pyrazoline-3 protonée in situ, est aussitôt réduite par l'hydruire complexe. La tétraméthyl-1,2,3,5 benzyl-4 pyrazoline-3 conduit par cette méthode au même pourcentage de pyrazolidines que par réduction de son perchlorate XI.

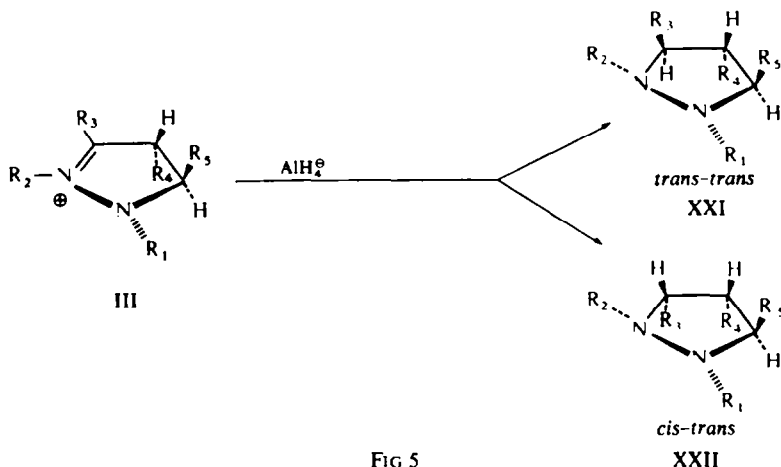


FIG 5

La détermination de la stéréochimie est actuellement en cours d'étude au laboratoire par comparaison des spectres RMN d'un grand nombre de pyrazolidines synthétisées par diverses méthodes.¹⁰

La stéréochimie des centres 3, 4 et 5 pour les pyrazolidines provenant de la réduction de XII et XXIV a été établie dans une publication précédente.¹¹

Nous rappellerons que pour les pyrazolidines où les substituants en 3 et 5 sont en position "trans", on doit s'attendre à la stéréochimie représentée dans la Fig. 6.

C'est celle qui présente le moins d'interaction *cis*. De ce fait, les deux N méthyles seront diastéréotopiques (l'un est *cis* et l'autre *trans* par rapport à R₄): Cas de la

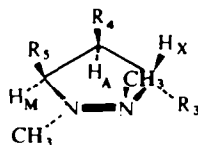


FIG 6

tétraméthyl-1,2,3,5 t-butyl-4 pyrazolidine et de la triméthyl-1,2,4 diphenyl-3,5 pyrazolidine "cis-trans".

Etude RMN des perchlorates décrits dans le Tableau 1

Les couplages sont les mêmes que ceux décrits précédemment.⁴ C'est ainsi que l'on observe un "couplage virtuel" méthyle-proton provoqué par la superposition accidentelle de H₃ et H₄ pour les pyrazoliniums IX, X, XI, XVI et XVII (CDCl₃).

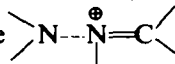
Si l'on compare l'influence du substituant en 4 sur les groupements voisins dans les pyrazoliniums IX, X, XI et XII, on constate que le phényle du C-benzyle exerce un effet diamagnétique sur le méthyle en 5 (9·18 τ au lieu de 8·73 τ pour les pyrazoliniums IX et X).

D'autre part, les pyrazoliniums X et XI présentent un carbone asymétrique en C₅, ce qui rend les protons méthyléniques de l'éthyle et du benzyle anisochrones (H_A = 7·13 τ et H_B = 6·66 τ, J_{AB} = 13·5 Hz pour le pyrazolinium XI). L'analyse des protons éthyléniques du pyrazolinium X n'a pu être réalisée en raison de la complexité du spectre.

Nous avons précédemment montré⁴ que les protons fixés sur les carbones en α de la liaison C=N⁺ sont suffisamment acides pour pouvoir être échangés par l'eau lourde; or après un reflux de 48 heures dans D₂O, seul le méthyle en 3 du tétraméthyl-1,2,3,5 t-butyl-4 pyrazolinium XII est échangé, il subsiste encore 70% d'hydrogène en 4. Dans ce cas, l'effet stérique du tertibutyl gêne considérablement la réaction d'échange.

Nous avons pu préciser la constante de couplage ⁵J₂₋₄ entre le N--CH₃ et le proton en 4; elle est de 0·7 Hz dans le CDCl₃.

Pour les méthyl-1 phényl-2 pyrazoliniums décrits dans le Tableau 1, l'interaction entre le méthyle en 3 et le N-phényle oblige ce dernier à s'orienter hors du plan de l'hétérocycle; de là, l'apparence d'un signal fin en RMN.

Cette interaction est d'ailleurs confirmée par l'absorption UV de ces sels (voir Tableau 4). On observe un maximum vers 265 nm dû au chromophore  comme dans le cas des diméthyl-1,2 pyrazoliniums;⁴ en outre, un maximum de plus faible intensité vers 245 nm est certainement attribuable au chromophore

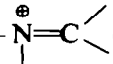
C₆H₅- dont l'absorption est analogue à celle du styrène.

TABLEAU 3. TEMPS DE RÉTENTION DES PYRAZOLIDINES

N°	Pyrazolinium	% de Pyrazolidines	Conditions de la CPV analytique			Appareil	
			Temps de rétention	T _c			
IX	Pentaméthyl-1,2,3,4,5	85	15	5-4	8-6	120°	AUTOPREP-A 700
X	Tétraméthyl-1,2,3,5 éthyl-4	55	45	2-0	2-3	90°	HY.FI
XI	Tétraméthyl-1,2,3,5 benzyl-4	85	15	9	9-2	130°	HY.FI
XII	Tétraméthyl-1,2,3,5 t-butyl-4		100		3-9	90°	HY.FI
XVI	Tétraméthyl-1,3,4,5 phényl-2	20	80	7-1	8-5	188°	AUTOPREP-A 700
XVII	Triméthyl-1,3,5 phényl-2 t-butyl-4		100		21-7	120°	HY.FI
XXIV	Triméthyl-1,2,4 diphényl-3,5	30	70	17-5	20-1	150°	HY.FI

Appareil Aerograph Autoprep A 700: gaz vecteur H₂. Colonne SE.30: longueur 10 pieds, section ¼ de pouce. Débit de H₂: 83 ml/min. P_{H₂} = 3 B.

Appareil Aerograph HY.FI Modèle 600 D. Colonne SE.30: longueur 5 pieds, section ¼ de pouce. Débit de N₂ = 23.6 ml/min. D_{H₂} = 25 ml/min. La vitesse de déroulement de l'enregistreur des deux appareils est de 4-23 mm/min.

TABLEAU 4. CONSTANTES ET SPECTRES UV DES PERCHLORATES DE PYRAZOLINIUM-2

N°	Pyrazolinium	F	Analyse	Spectre UV λ_{max} nm (ϵ)
IX	Pentaméthyl-1,2,3,4,5	100-105	Calc: C, 39.95; H, 7.07% Tr : C, 39.94; H, 7.23%	260 (3600)
X	Tétraméthyl-1,2,3,5 éthyl-4	90-92	Calc: C, 42.45; H, 7.46% Tr : C, 42.60; H, 7.29%	265 (4000)
XI	Tétraméthyl-1,2,3,5 benzyl-4	135-137	Calc: C, 53.12; H, 6.64% Tr : C, 53.05; H, 6.73%	267 (4700)
XII	Tétraméthyl-1,2,3,5 t-butyl-4	110	Calc: C, 46.75; H, 8.14% Tr : C, 46.93; H, 8.20%	273 (4200)
XIII	Diméthyl-1,3 phényl-2	huile		244 268*
XIV	Triméthyl-1,3,4 phényl-2	149-150	Calc: C, 49.90; H, 5.89% Tr : C, 49.71; H, 6.03%	244 (3800) 266 (3000)
XV	Triméthyl-1,3,5 phényl-2	130-132	Calc: C, 49.90; H, 5.89% Tr : C, 49.80; H, 6.05%	267 (11000)
XVI	Tétraméthyl-1,3,4,5 phényl-2	162-163	Calc: C, 51.52; H, 6.28% Tr : C, 51.38; H, 6.40%	266 (4200)
XVII	Triméthyl-1,3,5 phényl-2 t-butyl-4	186	Calc: C, 55.76; H, 7.26% Tr : C, 55.48; H, 7.35%	249 (5300) 279 (5900)

* Les valeurs de ϵ sont dans ce cas trop imprécises étant donné que le perchlorate n'a pu être obtenu à l'état cristallisé

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion, non corrigés, ont été pris en capillaires. Les analyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S.

Les spectres UV ont été déterminés au moyen d'un appareil Perkin-Elmer 137 UV. 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 déplacements chimiques sont exprimés en τ et les constantes de couplage en Hz pour des solns de concentration proche de 10%.

Les pyrazolines-3 ont été préparées par réduction des iodures de pyrazolium correspondants par LAH.⁸

Synthèse des perchlorate de pyrazolinium-2. Les perchlorates de pyrazolinium-2 du Tableau 2 ont été préparés d'après le processus suivant. On extrait HClO₄ à 70% par de Et₂O anhydre. Cette soln est ajoutée à une soln étherée de pyrazoline-3; le perchlorate précipite sous forme d'une huile qui se solidifie après trituration. Le spectre RMN est enregistré sur le produit brut; les points de fusion et les analyses correspondent aux sels recristallisés dans l'alcool 100. Ces caractéristiques figurent dans le Tableau 4.

Réduction de perchlorates de pyrazolinium-2. A une soln de 15 mmole de perchlorate dans 150 ml Et₂O anhydre est ajoutée une quantité équimolaire LAH dans 50 ml Et₂O. Après addition complète de cette soln, le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 4 h. L'excès d'hydrure et les complexes de réduction sont ensuite détruits par 5 g de glace pilée. La phase non organique est filtrée et lavée par de Et₂O. Les solns étherés sont séchées sur Na₂SO₄ et concentrées. Le résidu est ensuite analysé par CPV (voir Tableau 3). Les différentes pyrazolidines séparées par chromatographie préparative seront décrites dans un prochain mémoire.¹⁰

Réduction de la triméthyl-1,2,4 diphényl-3,5 pyrazoline-3 XXIV. Nous avons appliqué la méthode de Marshall et Johnson.¹² 0.80 g de pyrazoline-3 (~ 3 mmole) sont dissous dans 100 ml de THF anhydre. On ajoute 0.75 g de NaBH₄ puis goutte à goutte 10 ml AcOH. Après addition de l'acide, la soln est portée à reflux pendant 6 h. On la concentre ensuite sous vide. Le résidu solide recouvert d'éther est neutralisé par une soln aq NaOH. La phase étherée est ensuite séchée sur Na₂SO₄ et concentrée. Le résidu est analysé par CPV (voir Tableau 3). Les deux pyrazolidines obtenus sont séparées par chromatographie sur colonne (substrat, silice; éluant: éther de pétrole 60%, éther: 40%).

REFERENCES

- ¹ J. L. Aubagnac, J. Elguero, R. Jacquier et D. Tizané, *Tetrahedron Letters*, 3711 (1967)
- ² J. Elguero, R. Jacquier et G. Tarrago, *Ibid.*, 4719 (1965)
- ³ J. L. Aubagnac, J. Elguero et R. Jacquier, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3316 (1969)
- ⁴ J. L. Aubagnac, J. Elguero et R. Jacquier, *Ibid.*, 3519 (1967)
- ⁵ R. Gil, Thèse, Université de Montpellier (1967)
- ⁶ J. Elguero, A. Fruchier et R. Gil, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 4406 (1968)
- ⁷ J. W. ApSimon, W. G. Craig, P. V. Demarco, D. W. Mathieson, L. Saunders et W. B. Whalley, *Tetrahedron* **23**, 2339 (1967)
- ⁸ J. Elguero, R. Jacquier et D. Tizané, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1121 (1970)
- ⁹ M. J. Michelson, Thèse, Université du Colorado (1962)
- ¹⁰ J. L. Aubagnac, P. Bouchet, J. Elguero, R. Jacquier et D. Tizané, résultats non publiés
- ¹¹ J. Elguero, C. Marzin et D. Tizané, *Tetrahedron Letters* 513 (1969)
- ¹² J. A. Marshall et W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **28**, 421 (1963)