

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA TRANSFORMATION THERMIQUE DES ALDAZINES α -ETHYLENIQUES. NOUVELLE VOIE D'ACCES AUX PYRAZOLES HALOGENES OU SUBSTITUES PAR DES GROUPEMENTS PHENOXY, THIOPHENOXY ET THIOETHOXY EN 3(5)[†]

P. FRECHE, A. GORGUES et E. LEVAS*

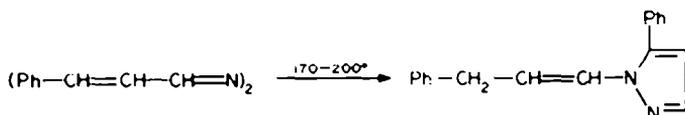
Laboratoire de Synthèse Organique, Université de Rennes I, B.P. 25 A, 35031 Rennes-Cedex, France

(Received in France 5 October 1976; received in UK for publication 27 January 1977)

Résumé—Les azines α -acroléines substituées en β par des halogènes ou des groupements aryloxy, alkylthio ou arylthio s'isomérisent par chauffage en dérivés pyrazoliques facilement hydrolysables en pyrazoles non substitués à l'azote et comportant en position 3(5) des substituants halogène, ArO, RS ou ArS. L'hétérocyclisation observée est proche de celle déjà connue en série cinnamique et pour laquelle il a été proposé un mécanisme ionique; on montre qu'un mécanisme par addition interne de type-1,4 suivie d'une transposition sigmatropique thermique [1,3] ou [1,5], selon la nature du groupement migrant, rend mieux compte de la transformation observée et de la stéréochimie des produits formés.

Abstract—Azines of β -halogen-, aryloxy-, alkylthio- and arylthio-substituted acroleins when heated gave pyrazole derivatives which may be hydrolysed very easily to give N-unsubstituted pyrazoles bearing in the 3(5) position halogen, ArO, RS or ArS groups. The observed heterocyclisation was compared with thermal decomposition of cinnamaldazine for which an ionic mechanism had been previously proposed, whereas we show that the involved mechanism is an internal 1,4-addition and, according to the nature of the migrating group, a thermal [1,3] or [1,5] sigmatropic rearrangement.

On connaît actuellement deux modes bien différents de transformation des aldazines sous la seule action de la chaleur: la décomposition avec perte d'azote,¹ par exemple, $\text{Ph}-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-\text{Ph} \rightarrow \text{Ph}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph} + \text{N}_2$, et d'autre part, pour certaines azines de la série cinnamique, une transformation en dérivés du pyrazole observée par Stern et Krause,² par exemple dans le cas le plus simple:



type de transformation pour lequel ces auteurs ont proposé un mécanisme que nous discuterons plus loin. Ces réactions sont tout à fait différentes de la cyclisation des azines en milieu acide qui mène à des pyrazolines-2 et nécessite la présence d'un hydrogène suffisamment mobile en α de la liaison C=N.³

A l'origine du présent travail, nous avons trouvé que le chauffage de l'azine de la β , β -dichloracroléine au dessus de sa température de fusion s'accompagnait d'une transformation brutale vers 115° avec vive ébullition mais sans perte d'azote. Cette réaction peut être maîtrisée en opérant dans un solvant à point d'ébullition suffisamment élevé tel que le xylène; à la différence des azines du type cinnamique étudiées par Stern et Krause qui mènent, comme on l'a vu, à des pyrazoles N-propénylés, on isole par distillation un pyrazole N-allylé ayant l'intéressante

propriété d'être très facilement hydrolysable en chloro-3(5) pyrazole.

Ces résultats ont été généralisés à toute une série de dérivés di et trisubstitués des acroléines 1 qui sont tous facilement préparés à partir des éthers vinyliques commerciaux;⁴ il en découle une nouvelle méthode de préparation des pyrazoles 4 non substitués à l'azote et substitués en position-3(5) par des halogènes ou des groupe-

ments PhS, EtS ou PhO (avec, éventuellement, un deuxième substituant halogène en position 4), composés dont l'accès était jusqu'ici en général relativement difficile.

Les halogéno-3(5) pyrazoles, qui ne sont pas accessibles par halogénéation directe du pyrazole (obtention de dérivés substitués en 4), n'ont été préparés pour la première fois qu'en 1966 par diazotation suivie d'une réaction de Sandmeyer de l'amino-3(5) pyrazole⁵ (Rdt 27 à 32%) ou par action de POCl₁ sur la pyrazolone correspondante⁶ (Rdt non mentionné).

Préparation et configuration des aldazines

Les azines utilisées dans ce travail ont été généralement préparées de façon classique, avec des rendements quantitatifs, par action du sulfate d'hydrazine sur les acroléines en solution hydroalcoolique. La préparation des di et trihalogénoacroléines 1a à 1g a déjà été décrite⁴ ainsi que celle des phénoxyacroléines $\text{Ph}-\text{O}-\text{CX}=\text{CY}-\text{CHO}$ et $(\text{PhO})_2 \text{C}=\text{CY}-\text{CHO}$ ⁷ facilement obtenues à partir des précédentes par substitution des halogènes en β

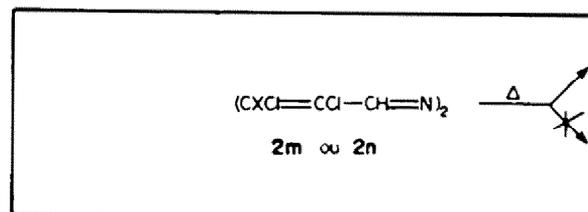
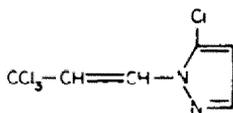
*Une partie de ce travail a déjà fait l'objet d'une Note préliminaire à *Tetrahedron Letters* 1495 (1976).

température ordinaire à l'exception des dérivés des dichloro et dibromoacroléines qui évoluent lentement avec libération d'hydracide. On peut envisager pour ces aldazines trois formes stéréoisomères (*E, E*; *EZ*; ou *Z, Z*).

Une étude RMN analogue à celles déjà effectuées pour d'autres types d'azines^{8,9} a montré que les azines des acroléines trisubstituées n'existent en solution fraîchement préparée dans CDCl_3 que sous une forme (un singulet entre 8.5 et 9.3 ppm) à laquelle on peut attribuer la configuration (*E, E*) si l'on admet que l'isomère le plus stable est le moins encombré. Il faut cependant noter que dans le cas de $(\text{PhOCCl}=\text{CCl}-\text{CH}=\text{N})_2$ (Ph = phényl ou *p*-crésyl), il y a une évolution rapide du spectre avec mise en évidence de deux autres formes (voir Partie Expérimentale); et dans le cas des azines des acroléines disubstituées en β, β par deux groupements identiques $\text{CX}_2=\text{CH}-\text{CHO}$, s'il n'existe en solution qu'une seule forme lorsque X = I, PhO ou PhS, on observe par contre, dans le cas où X = Cl ou Br, un équilibre entre les isomères (*E, E*) et (*E, Z*) caractérisés en RMN par un système AB pour l'isomère (*E, E*) et deux systèmes de type AB pour l'isomère (*E, Z*).

Cyclisation thermique des azines des di et trihalogénoacroléines. Halogéno-3(5) et dihalogéno-3(5), 4 pyrazoles

Le produit de cyclisation **1a** de l'azine de la β, β -dichloroacroléine se forme de façon quantitative après deux heures de reflux de sa solution dans le xylène. C'est un liquide distillable et incolore dont la nature a été confirmée par l'analyse, l'étude spectrale et la très facile hydrolyse en milieu hydroacétique avec formation d'une mole de HCl par mole et formation concomitante de $\text{CCl}_2=\text{CH}-\text{CHO}$ et de chloro-3(5) pyrazole. Son spectre de RMN met bien en évidence les deux systèmes de 2 protons pyrazoliques ($J = 1.8$) et aliphatiques ($J = 9.0$ Hz) avec, comme dans le cas de l'azine de départ, un couplage à longue distance entre les deux protons en α des deux azotes ($J = 0.4$ Hz). La présence en infrarouge d'une forte bande d'absorption à 1625 cm^{-1} caractéristique d'un groupement $\text{CCl}_2=\text{CH}$ non conjugué, permet d'éliminer l'hypothèse d'une structure telle que



qui pourrait résulter d'une transposition allylique, fréquente en série polyhalogénée.

Des observations analogues ont pu être faites dans le cas des azines de la β, β -dibromoacroléine **2b** et des trois trihalogénoacroléines chlorées chlorobromées **2d** à **2f**. Les rendements en produit de cyclisation distillé s'échelonnent entre 50 et 88%. Font exception les azines diiodées **2c** et **2g** dont le chauffage, même en solution,

Tableau 2.

Produits de cyclisation $\text{CX}_2=\text{CY}_2-\text{CH}_2\text{X}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{CX}=\text{CY} \diagdown \\ \diagdown \text{N}=\text{CH} \diagup \end{array}$

No.	X=X'	Y	IR ^a $\bar{\nu} \text{CX}_2=\text{CX}' \text{ cm}^{-1}$	RMN ^b δ ppm	J Hz
3a	Cl	H	1625	B' = 6.25 A' = 7.60 A = 6.96 B = 7.07	$^1J_{AB} = 9.0$ $^3J_{AB} = 1.8$ $^3J_{AA'} = 0.4$
3d	Cl	Cl	1585	A' = 7.64 A = 7.39	$^3J_{AA} = 0.4$
3e	Cl	Br	1570	A' = 7.50 A = 7.20	$^3J_{AA} = 0.5$
3f	Br	Cl	1550	A' = 7.58 A = 7.54	$^3J_{AA} = 0.5$
3b	Br	H	1620	B' = 6.43 A' = 7.75 A = 7.10 B = 7.80	$^1J_{AB} = 9.1$ $^3J_{AB} = 1.8'$ $^3J_{AA} = 0.7$

^aSoln CCl_4 ; ^bsoln CCl_4 , réf. int. TMS; ^csoln CDCl_3 , réf. int. TMS.

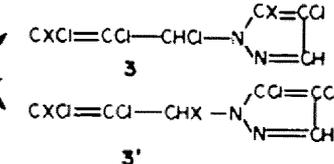
s'accompagne d'une décomposition avec libération d'iode. Le Tableau 2 rassemble les propriétés spectrales des produits de cyclisation.

L'hydrolyse des produits de cyclisation **3b**, **3d**, **3e** et **3f** se fait aussi de façon quantitative; la séparation des halogénoypyrazoles **4b**, **4d** à **4f** des halogénoacroléines formées de façon concomitante a nécessité la mise au point d'un mode opératoire qui sera détaillé en Partie Expérimentale.

Cyclisation des azines d'acroléines β -substituées par des groupements autres que des halogènes. Phénoxy, thio-phénoxy et thioéthoxy-3(5) pyrazoles

Nous avons étudié, d'une part cinq azines ($\text{CX}_2=\text{CY}-\text{CH}=\text{N}$)₂ comportant deux groupements identiques X = PhO, PhS ou EtS (Y = H ou Cl), et d'autre part deux azines ($\text{CXCl}=\text{CCl}-\text{CH}=\text{N}$)₂ pour lesquelles X = PhO ou PhS.

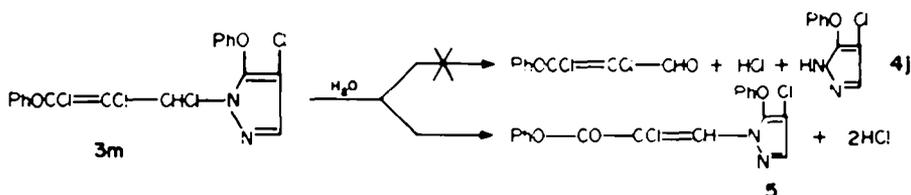
Toutes ces azines donnent lieu à une réaction analogue à celle décrite précédemment mais on notera que pour les deux dernières on obtient le composé **3** à l'exclusion du composé **3'**.



Les dérivés de cyclisation obtenus **3m**, **3n**, **3b** à **3f** sont des liquides visqueux, très sensibles à l'humidité, qui n'ont pu être purifiés par distillation ou cristallisation, et par suite analysés. L'établissement de leur structure repose essentiellement sur les résultats des études d'hydrolyse qui nous a permis d'isoler avec un rendement de 50% environ quatre nouveaux pyrazoles **4b**, **4d**, **4e** et **4f**. Une exception au schéma général d'hydrolyse, celle

du dérivé de la β -phénoxy α,β -dichloroacroléine qui par hydrolyse à froid ne conduit pas au pyrazole 4j attendu, mais à un pyrazole N-substitué 5:

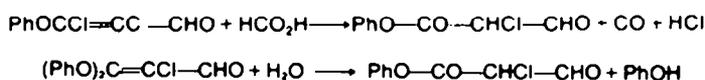
en l'acide correspondant. Le spectre de RMN met notamment en évidence un faible couplage à longue distance ($^3J = 0.5$ Hz) entre les deux protons non ben-



Ce comportement est à rapprocher de celui de la β,β -diphénoxy α -chloro ou de la β -phénoxy α,β -dichloroacroléine qui subissent par formolyse ou hydrolyse une facile réaction d'addition-élimination:⁷

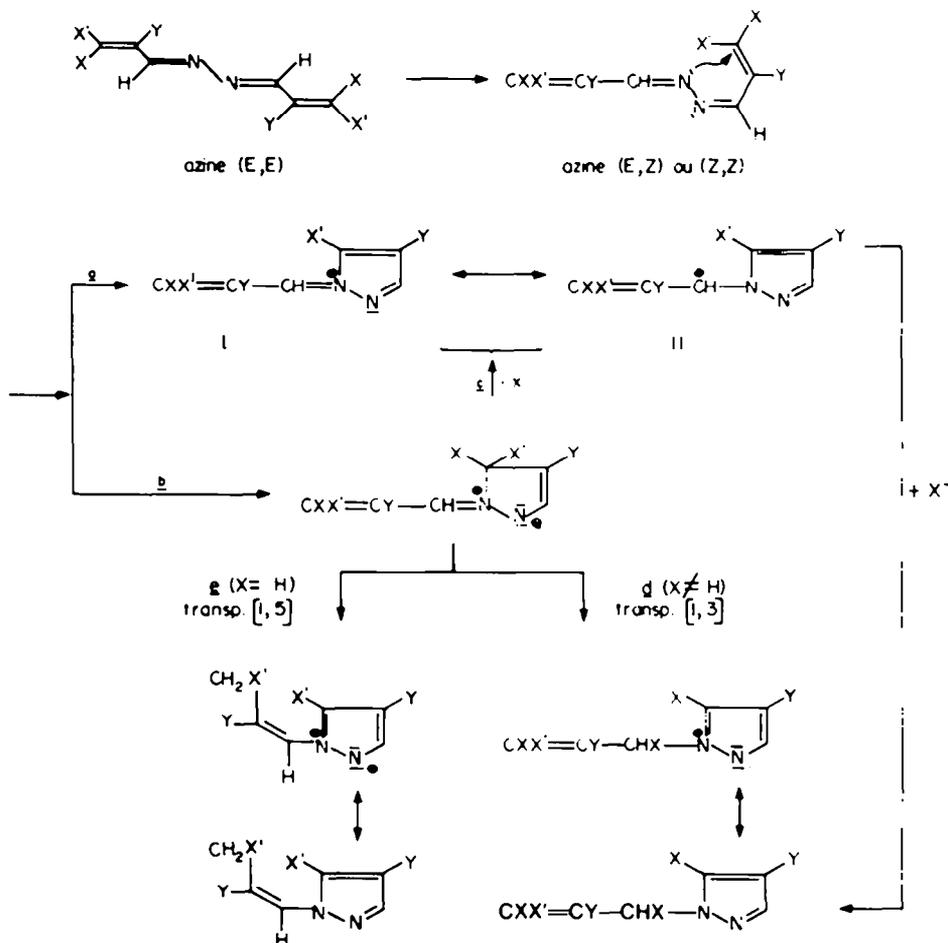
zéniques qui confirme la position en α de l'azote du CH éthylénique.

Mécanisme de la réaction de cyclisation. Quel que soit le mécanisme, la réaction nécessite non seulement des



La structure de l'ester phénolique 5 a été établie par l'analyse élémentaire, par spectroscopie IR et RMN, par spectrographie de masse et par hydrolyse chlorhydrique

rotations autour des liaisons simples mais également une isomérisation préalable de l'azine, initialement sous la configuration (*E,E*), en azine (*E,Z*) ou (*Z,Z*) de façon à

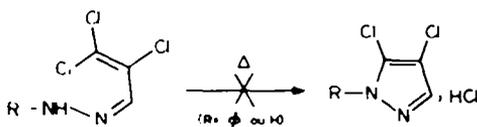


ébaucher le pentagone (voir Schéma 1). Nous avons vu précédemment que cette isomérisation était facile puisque, dans certains cas, il suffit d'une simple dissolution pour l'observer en RMN. Par ailleurs, le fait que l'addition à une solution d'azine de la trichloroacroléine d'une petite quantité de générateur de radicaux libres (azodiisobutyronitrile) ou d'inhibiteur radicalaire (hydroquinone) ne modifie pratiquement pas la vitesse de cyclisation, nous fait rejeter l'hypothèse d'une cyclisation par un mécanisme homolytique.

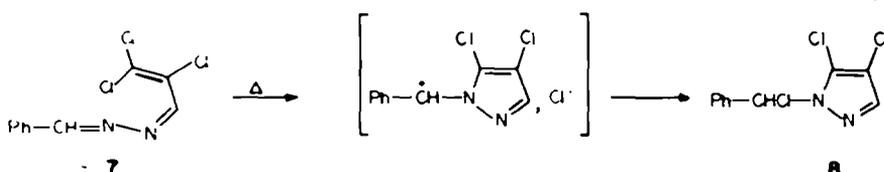
Parmi les autres mécanismes possibles, nous avons trouvé qu'un processus faisant appel à une addition nucléophile interne suivie d'une transposition sigmatropique thermique [1,3] (Schéma 1, voies b et d) rendait mieux compte des résultats observés qu'un processus exclusivement ionique (voies a ou b et c). Dans ce cadre de recherches, nous proposons de remplacer le mécanisme ionique envisagé par Stern et Krause¹¹ pour la cyclisation thermique des azines cinnamiques, par un mécanisme avec transposition sigmatropique thermique [1,5] d'hydrogène (voie e).

Mécanisme ionique avec formation d'un ion immonium. Cet ion peut résulter soit de la substitution nucléophile interne a, soit de la réaction d'addition-élimination b. Cette hypothèse est d'autant plus raisonnable qu'elle fait appel aux propriétés nucléophiles des azotes dans les azines¹² et lorsque X = Cl ou Br, au comportement nucléofuge des halogènes en β dans les azines des polyhalogénoacroléines qui sont facilement substituées, comme nous l'avons vu antérieurement, par des nucléophiles tels que PhO⁻, PhS⁻ et EtS⁻ (cette hypothèse de mécanisme ne peut évidemment s'appliquer au cas des azines cinnamiques).

A l'ion immonium I correspond la forme électromère carbocationique II; on remarquera que dans la forme II le cycle est aromatique et que d'autre part le carbocation est stabilisé par une double résonance. Ces considérations permettent d'ailleurs d'expliquer la différence de comportement entre l'azine et la phénylhydrazone de la trichloroacroléine: d'après Roedig,¹³ le chauffage pendant 4 heures d'une solution acétique de phénylhydrazine et de cette acroléine ne mène au phénylpyrazole attendu qu'avec un rendement de 4% et nous avons vérifié qu'il ne se formait pas non plus par chauffage d'une solution xylénique de la phénylhydrazone préalablement préparée.

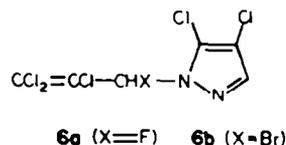


Le même résultat négatif a été obtenu lorsque nous avons essayé de cycliser l'hydrazone (R = H) du même aldéhyde. Par contre, en accord avec ces considérations nous avons observé une facile cyclisation de l'azine mixte 7, préparée par action de C₆H₅-CHO sur l'hydrazone de la trichloroacroléine: obtention de façon quasi-quantitative du pyrazole N-substitué 8 hydrolysable en C₆H₅.CHO, dichloro-3(5),4 pyrazole et HCl.



Ce mécanisme ionique est également applicable aux azines d'acroléines portant des groupements nucléofuges autres que les halogènes, tels que les groupements PhO, PhS et EtS. Notons en particulier, comme nous l'avons déjà signalé, que dans la cyclisation des azines des aldéhydes PhO-C(Cl)=C(Cl)-CHO et PhS-C(Cl)=C(Cl)-CHO, c'est le chlore qui migre, en accord avec les prévisions, Cl⁻ s'éliminant plus facilement que PhO⁻ ou PhS⁻.

Par contre, nos tentatives pour mettre en évidence de façon indirecte le sel d'immonium ont échoué. On pouvait en effet espérer, si le milieu dans lequel s'opère la cyclisation de l'azine de la trichloroacroléine renferme un anion plus nucléophile que Cl⁻, tel que l'ion F⁻ non solvaté,¹⁴ anion "nu" résultant de la dissolution de KF en présence d'éther 18-couronne-6, obtenir le produit 6a résultant de la combinaison de cet anion avec l'intermédiaire cationique.



La RMN nous a montré qu'après un reflux de 4 heures d'une solution dans le xylène d'azine de la trichloroacroléine, de KF et d'éther-couronne pris en quantités équimoléculaires, seul se formait le produit habituel exempt de dérivé fluoré attendu. De la même manière, on n'observe grâce à la CCM aucune formation de 6b lorsque la même transformation thermique est menée en présence de KBr et d'éther-couronne.

Mécanisme avec transposition sigmatropique. Ce mécanisme peut rendre compte à la fois de la cyclisation des azines cinnamiques étudiées par Stern et Krause, des azines dérivées des acroléines ainsi que de l'azine mixte 7. Il diffère essentiellement du précédent par le fait qu'après la cyclisation par addition-1,4, l'élimination est remplacée par une transposition sigmatropique (voir Schéma 1).

Lorsque X' = H (cinnamaldazine par exemple, X = C₆H₅), on observe par chauffage une migration [1,5] d'hydrogène dont de nombreux exemples sont connus,¹⁵ avec formation, en accord avec la théorie, d'un éthylénique de configuration *cis*.

Lorsque X' \neq H (azines des acroléines substituées par des halogènes ou des groupements OR ou SR), le groupement migrant se retrouvant en α de l'hétérocycle, on est conduit à considérer une transposition sigmatropique [1,3] par voie thermique. Ce type de migration, quasi-impossible dans le cas de l'hydrogène, peut être en effet envisagé pour tout autre groupement migrant à orbitale p. Bien que très peu fréquentes, des transpositions sigmatropiques d'halogènes [1,3] et [1,5] ont été récemment signalées.¹⁵ On notera que ce mécanisme explique les mauvais résultats observés lors des tentatives de cyclisation des hydrazones et phénylhydrazones de la trichloroacroléine, ainsi que l'échec des essais d'échange d'halogènes.

Remarque sur le mécanisme de la cyclisation des azines de type cinnamique. On sait que les réactions sigmatropiques sont notamment caractérisées¹⁵ par une influence pratiquement nulle du solvant, une unimolécularité, une entropie d'activation franchement négative (en raison de l'état de transition cyclique) et enfin, dans le cas des migrations d'hydrogène, par un effet isotopique primaire (K_H/K_D) important. Après avoir montré que l'isomérisation thermique de la cinnamaldazine possédait bien toutes ces caractéristiques, Stern et Krause¹¹ ont cependant proposé un mécanisme ionique (Schéma 2).

On peut formuler contre ce mécanisme un certain nombre de critiques. Les auteurs eux-mêmes reconnaissent que l'on devrait observer une deutériation du produit obtenu lorsque la cyclisation est réalisée dans l'alcool benzylique deutérié, ce qui n'est pas le cas. D'autre part, nous avons pu observer le même type de transposition avec migration [1,5] d'hydrogène dans le cas de la crotonaldazine (Rdt 60% après chauffage à feu nu de l'azine); ce résultat est aussi en désaccord avec le mécanisme proposé par Stern et Krause: si l'on peut concevoir le création du carbanion benzylique B dans le cas de l'azine cinnamique, la formation d'un carbanion analogue, avec charge en γ de l'hétérocycle paraît bien improbable dans le cas de la crotonaldazine et l'on devrait alors obtenir non le produit de prototropie-1,5 mais celui de prototropie-1,3 ce qui n'est pas le cas.

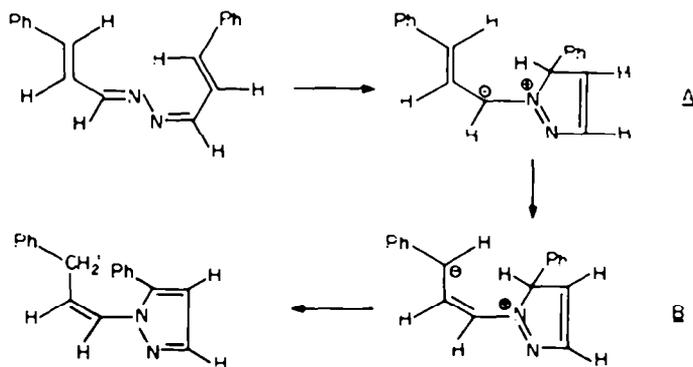


Schéma 2.

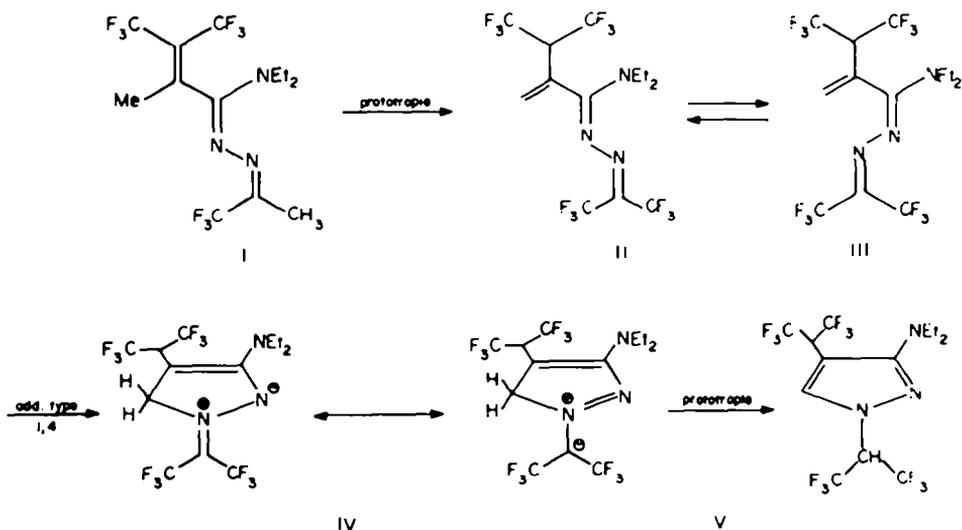
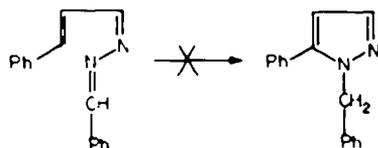


Schéma 3.

Remarque sur le mécanisme de Burger et al.¹⁶ Très récemment, un mécanisme pour rendre compte de l'obtention du pyrazole (V) par long chauffage de l'aminazine (I) avec une quantité équimoléculaire de NEt_3 (12 h, 80–90°), (Schéma 3) a été proposé.

Bien que ce mécanisme fasse appel comme le nôtre à une addition-1,4 pour la cyclisation, il en diffère nettement en ce qui concerne le dernier stade qui met en jeu une prototropie-1,3 que l'on peut concevoir dans le milieu basique utilisé par les auteurs. En l'absence de base, une prototropie nous paraît peu probable. Pour confirmer ce point et éliminer l'hypothèse d'une prototropie comme étape finale de la cyclisation thermique des azines α -éthyléniques (une transposition sigmatropique thermique [1,3] étant pratiquement interdite dans le cas de l'hydrogène), nous avons vérifié qu'un long chauffage au sein du xylène de l'azine mixte $Ph-CH=N-N=CH-CH=CH-Ph$ n'en provoquait pas la cyclisation.



PARTIE EXPERIMENTALE

Spectres de RMN réalisés avec un appareil Varian A 60 A à 60 MHz: déplacements chimiques δ en ppm, référence TMS.

constantes de couplage en Hz. Spectres IR sur appareil Perkin-Elmer 257, nombres d'onde en cm^{-1} . Formules brutes par spectrographie de masse, appareil Varian MAT 311. Le mot "analyse" précise que le dosage des éléments C, H et N a donné des résultats à $\pm 0.4\%$.

Un certain nombre de caractéristiques des produits obtenus sont rassemblées dans les Tableaux 1-5.

Acroléines. Les di et trihalogénoacroléines ont été préparées à partir du butoxyéthylène selon des méthodes déjà décrites.⁴ Les phénoxychloroacroléines sont obtenues selon la méthode de Le Corre et Levas⁷ en réduisant toutefois dans le cas du dérivé monophénoxy la quantité d'eau (30 ml au lieu de 100, par g d'aldéhyde) ce qui permet d'obtenir un produit d'emblée plus pur.

$\beta\beta$ -di(thiophénoxy)acroléine II. On agite vigoureusement à température ordinaire, pendant 1/2 h, une solution de 11.2 g de thiophénol dans 100 ml de NaOH N, avec 4.6 g de $\text{CCl}_2=\text{CH}-\text{CHO}$. Après extraction à l'éther, on isole 9.85 g (Rdt = 98.5%) d'huile jaune qui se décompose partiellement à la distillation, $E_b = 168-172^\circ$. Ce composé a été analysé sous forme d'azine 2l.

β -Thiophénoxy α,β -dichloroacroléine 1m. A une suspension fortement agitée de 8 g de $\text{CCl}_2=\text{CCl}-\text{CHO}$ dans 75 ml d'eau, on ajoute goutte à goutte une solution de 5.5 g de thiophénol dans le volume théorique de soude N. Il se forme dès le début de l'addition un précipité blanc qui jaunit assez rapidement. Deux heures après l'addition, on filtre, lave à l'eau et sèche sous vide.

On récupère 9.3 g d'un mélange contenant, d'après le spectre de RMN, 75% de monothiophénoxydichloroacroléine et 25% de dithiophénoxychloroacroléine. Le dérivé 1m est isolé à l'état pur après deux sublimations à 100° sous 0.3 mm: 3.22 g (Rdt = 28%). F (hexane) = $96-97^\circ$. Analyse: $\text{C}_9\text{H}_8\text{Cl}_2\text{O}_2\text{S}$.

$\beta\beta$ -Di(thiophénoxy) α -chloroacroléine 1k. On agite 0.04 mole de thiophénol dans 40 ml de soude N avec une solution de 0.01 mole de trichloroacroléine dans 10 ml d'éther. La température s'élève un court instant, entraînant le reflux de l'éther. Après 2 h d'agitation, on filtre le solide jaune pâle précipité qu'on lave à l'eau et sèche. Rdt 2.6 g (85%). Analyse: $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClO}_2\text{S}_2$.

$\beta\beta$ -Di(thioéthoxy) α -chloroacroléine II. On agite à la secoueuse 1.95 g de $\text{CCl}_2=\text{CCl}-\text{CHO}$ dans 40 ml d'eau et une solution de 1.80 g de EtSH dans 30 ml de NaOH N. Au bout 1 h, on extrait avec 30 ml d'éther, lave à l'eau et sèche sur Na_2SO_4 . Rdt 2.45 g (95%) d'un liquide jaune clair, $E_b = 102-104^\circ$. Analyse: $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{ClO}_2\text{S}_2$.

Tableau 3. Acroléines

No.	F($^\circ\text{C}$) (solv. reconst.)	IR ^a		RMN ^c CH=C
		C=C	C=O	
II	$E_b = 168-172$	1528	1660 ^d	9.95 ^{a,c}
Ij	74-75 (hexane) (7)	1630	1682	9.85
Ik	116-117 (CHCl_3 + pentane)	1492	1665 ^b	10.25
II	$E_b = 102-104$	1499	1678 ^d	10.18
Im	74.5-75.5 (hexane) (7)	1608	1695	9.96
In	96-97 (hexane)	1519	1676 ^b	9.92

^aSpectre dans CCl_4 ; ^bspectre dans CHCl_3 ; ^cdans CDCl_3 ; ^dfilm liquide; ^eproton éthylénique à 5.78, J = 6.5 Hz.

Azines. Azine mixte de la trichloroacroléine et de l'aldéhyde benzoïque 7. A 2.70 g d'hydrazone de la trichloroacroléine, dans 50 ml d'alcool à 95° , on ajoute 1.64 g de benzaldéhyde. Le solide jaune précipité est un mélange d'azines mixte et symétriques; l'azine mixte est isolée par chromatographie sur acide silicique (éluant: pentane-benzène 1:1). Rdt 2.90 g (75%). F (EtOH) = $92-94^\circ$. IR (CCl_4): $\text{CH}=\text{N}$ 1620 et 1625 (épaulement), $\text{CCl}_2=\text{CCl}$ 1546; RMN (C_6D_6): $\text{Ph}-\text{CH} = 6.87$, $\text{CCl}-\text{CH} = 7.00$. Analyse: $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Cl}_3\text{N}_2$.

Azine mixte benzoïque et cinnamique. On mélange des quantités équimoléculaires d'aldéhyde cinnamique et d'hydrazone du benzaldéhyde: précipitation d'un solide jaune constitué par un mélange d'azines. Par chromatographie de 1 g de ce mélange sur acide silicique (éluant: pentane, benzène, éther 4/4/1), on obtient 0.35 g de solide jaune, F = $117-9^\circ$; IR (CHCl_3): 1630 et 1610;

RMN (C_6D_6) $\text{CH}=\text{N}$ 8.70 (benzoïque) et 8.40 (cinnamique); spectrographie de masse: $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2$.

Azines 2a à 2m. En général, préparées avec des rendements quantitatifs par action du sulfate d'hydrazine sur les aldéhydes en milieu hydroalcoolique. Les azines 2h et 2j ont été préparées par substitution nucléophile: on agite une suspension d'azine 2a ou 2d et de PhOK bien sec dans CH_3CN (20 ml par g d'azine) pendant 1 h environ, évapore à sec, lave à l'eau puis à l'éther.

Les caractéristiques des azines sont rassemblées dans le Tableau 1; les valeurs des déplacements chimiques sont relative aux isomères (E,E). Nous avons déjà signalé que: (a) dans le cas de l'azine 2m, il y a une évolution rapide du spectre avec mise en évidence de deux autres formes que nous appelons B et C. Cette évolution ne se produit pas si l'on utilise un solvant (CDCl_3 , par exemple) additionné d'un peu de NEt_3 , qui, en se combinant aux traces de HCl présentes, élimine l'agent d'isomérisation. En l'absence de NEt_3 , l'unique signal à 8.84 (azine A) diminue rapidement d'intensité tandis qu'apparaissent 3 autres signaux à 8.73, 8.76 et 8.80; un spectre à grande échelle montre que les deux signaux à 8.76 et 8.80 sont relatifs à la même azine dissymétrique B (couplage à longue distance $^1J = 0.4$). L'addition d'hexane à cette solution précipite l'azine C responsable du signal à 8.73 qui redissout dans CDCl_3 , donne une solution renfermant après évolution rapide, le même mélange de trois isomères. A l'équilibre, les azines A, B et C sont respectivement dans les proportions 20/40/40; le fait que l'isomère de départ A ne soit pas le plus stable conduit à considérer que l'évolution observée est liée à une isomérisation géométrique mettant en jeu la liaison C=C plutôt que la liaison C=N.¹⁰ (b) Dans le cas des azines 2a et 2b, on observe un équilibre entre les deux isomères (E,E) et (E,Z).

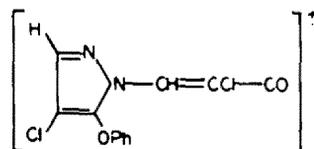
A titre d'exemple, l'azine de la dichloroacroléine, en solution dans CDCl_3 , est un mélange renfermant 80% d'isomère (E,E) donnant un système AB ($\delta_A = 6.75$ et $\delta_B = 8.35$; J = 9.5 Hz) et 20% d'isomère (E,Z) donnant deux systèmes A'B' et A''B'' ($\delta_{A'} = 8.09$; $\delta_{B'} = 6.75$; $\delta_{A''} = 7.79$; $\delta_{B''} = 7.22$; $J_{A'B'} = 9.5$ Hz; $J_{A''B''} = 9.5$ Hz) avec, comme attendu, un couplage longue distance entre les protons en α des deux azotes $^1J_{A,A'} = 0.8$ Hz. Pour l'analyse de ces spectres, on a utilisé les effets de solvant (CDCl_3 et C_6D_6) et le découplage de spin.

Produits de cyclisation des azines

Azines des polyhalogénoacroléines 2a, 2b, 2d à 2f. On porte à reflux une solution de l'azine brute bien sèche dans le xylène (1 g dans 10-15 ml) puis distille sous pression réduite le solvant et le produit de cyclisation. Les Tableaux 4 et 2 rassemblent les temps de chauffage, les rendements et les caractéristiques des produits obtenus.

Azines 2i, 2h, 2k et 2l. Mode opératoire analogue au précédent mais dans ce cas, les produits de cyclisation isolés après évaporation du solvant ont été directement hydrolysés en pyrazoles. Temps de chauffage 1 h pour 2i et 2k, 2 h pour 2l et 15 min (dans le toluène) pour 2h.

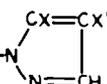
Azine de la monophénoxydichloroacroléine 2m. On porte à reflux durant 1 h 1 g d'azine dans 10 à 15 ml de xylène sec. L'évaporation du solvant donne 1 g d'une huile brune qui ne cristallise pas. Ce produit est par suite hydrolysé en ajoutant de l'eau à sa solution dans l'acide acétique. Une extraction au pentane permet d'isoler 0.78 g d'ester 5 que l'on recristallise dans l'hexane: 0.42 g (Rdt = 48%), poudre blanche, F (hexane) = 99° . IR: $\nu_{\text{C}=\text{O}} = 1755$ (CCl_4); RMN (CCl_4): proton éthylénique $\delta = 8.25$, proton cyclique $\delta = 7.65$, $^1J = 0.6$; spectre de masse: $m/e = 374$ (M^+) et 281



L'acide correspondant est obtenu en chauffant à reflux durant 3 h une solution de l'ester dans un mélange de $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ et de HCl 5N. Après évaporation, le résidu solide est recristallisé dans

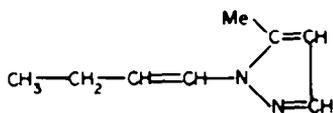
un mélange acétone- CCl_4 , Rdt = 67%, F (acétone- CCl_4) = 193°. IR: $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ = 1960 (suspension Kel-F-oil); RMN (acétone D_6): proton éthylénique, δ = 8.12, proton cyclique 7.9, 1J = 0.6; P.M. par alcalimétrie: th. 299, tr. 294.

Tableau 4.

Produits de cyclisation $\text{CX}_2=\text{CX}-\text{CHX}-\text{N}$ 

No.	X	X'	Rdt	Eb (°C/mmHg)	Temps de chauffage (h)
3a	Cl	H	88%	97°/2.5	1
3d	Cl	Cl	76%	105°/0.2	4
3e	Cl	Br	65%	120-122°/0.4	2
3f	Br	Cl	60%	sublimé F = 96°	1.5
3b	Br	H	50%	129-130°/1	2

Crotonaldazine. On chauffe à reflux à feu nu, pendant 15 min, 1.75 g de crotonaldazine fraîchement préparée¹⁷ dans un ballon portant une courte colonne Vigreux et parcouru par un courant d'azote, puis distille à la pression atmosphérique; Rdt = 1.02 g (60%) de liquide jaune-pâle, Eb = 94-6°. Spectre de masse: $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2$; IR: $\nu_{\text{CH}=\text{CH}}$ cis 1668 très intense. La RMN confirme bien la structure



et en particulier l'existence de la chaîne $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ de configuration *cis* ($J_{\text{CH}=\text{CH}}$ = 9.8). On observe notamment, comme pour la cinnamaldazine un couplage 1J = 0.4 entre les deux protons en α des deux atomes d'azote.

Azine mixte 7. Chauffage pendant 4 h 30 de 1.70 g de dérivé 7 dans 35 ml de xylène. Rdt = 1.07 g (63%), liquide jaune-pâle, Eb₆₅ = 112°; RMN (CCl_4): proton exocyclique 7.18, proton cyclique 7.46, 1J = 0.4. L'hydrolyse de ce composé en milieu hydroacétique, 15 min à 60°, mène au dichloro-3(5), 4 pyrazole (Rdt = 75%) et à l'aldéhyde benzoïque attendus.

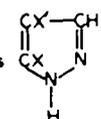
Pyrazoles

Chloro-3(5) pyrazole 4a. 8.74 g de produit de cyclisation de l'azine de la dichloroacroléine sont agités pendant quelques minutes avec un mélange de 7 ml d'eau et 15 ml d'acide acétique puis, après addition de 80 ml de pentane, avec 80 ml de H_2SO_4 2N. La solution pentanique renferme 3.01 g de $\text{CCl}_2=\text{CH}-\text{CHO}$; la phase aqueuse alcalinisée par K_2CO_3 est extraite plusieurs fois (ou en continu) à l'éther; après séchage sur Na_2SO_4 et évaporation du solvant, on isole 3.22 g (Rdt = 88%) de chloro-3(5) pyrazole que l'on recristallise dans le pentane, F = 43°.

Dihalogéno-3(5), 4 pyrazoles 4d, 4e et 4f. Mode opératoire analogue au précédent après avoir hydrolysé le produit de cyclisation de l'azine correspondante en chauffant à reflux pendant 30 min sa solution hydroacétique. Rdts et constantes: voir Tableau 5.

Bromo-3(5) pyrazole 4b. 5.87 g de produit de cyclisation de l'azine de la dibromoacroléine, obtenu après évaporation du xylène, sont laissés à l'air humide durant une nuit. On obtient un mélange de sel de pyrazolium et de dibromoacroléine qui est repris par 80 ml de pentane, puis agité avec 80 ml de H_2SO_4 2N. Après alcalinisation par K_2CO_3 , puis extraction en continu à l'éther, Rdt (après séchage sur Na_2SO_4 et évaporation) 1.2 g (50%) solide blanc purifié par sublimation, F = 66°.

Tableau 5. Pyrazoles



No.	X	X'	Rdt%	F°C (solv. recr.)	$\delta(\text{CDCl}_3)$	J
4a	Cl	H	91	43 (pentane) litt. (5) 40°	X' = 6.25 H = 7.58 NH = 13.0	J = 2
4d	Cl	Cl	80	125 (CHCl_3) litt. (18) 116-118°	H = 7.64 NH = 12.5	
4e	Cl	Br	70	119 (éth. + éth. étr.) litt. (18) 115-117°	H = 7.55 NH = 12.3	
4b	Br	H	60	66 (sublimé) litt. (5) 70°	X' = 6.34 H = 7.58 NH = 13.4	J = 2.5
4f	Br	Cl	70	133 (sublimé) litt. (18) 108-113°	H = 7.67 NH = 11.5	
4i	PhS	H	50	dérivé acétylé 49-51 (hexane)	X' = 6.30 H = 7.37 NH = 12.0	J = 2.5
4k	PhS	Cl	43	79 (éth. pétr.)	H = 7.52 NH = 12.0	
4l	EtS	Cl	50	dérivé benzoylé 47 (éth. pétr.)	H = 7.65 NH = 12.0	
4h	PhO	H	53	85 (sublimé)	X' = 5.68 H = 6.80 NH = 13.0	J = 2.5

Thiophénoxy-3(5) pyrazole 4i. Une solution acétique du produit brut de cyclisation **3i** est additionnée d'eau jusqu'à début de démixtion puis chauffée pendant 0.5 h à reflux. Après addition d'éther, on extrait plusieurs fois avec H_2SO_4 2N. Cette phase aqueuse qui renferme le pyrazole est alcalinisée par de la soude diluée puis est extraite plusieurs fois à l'éther. Le pyrazole isolé par évaporation de la phase étherée est une huile ne cristallisant pas, même après chromatographie sur colonne d'acide silicique (éluant: éther). Sa structure a été confirmée par spectroscopie et par l'analyse de son dérivé acétylé. F = 49-51°, Rdt = 50%. IR du pyrazole (entre lames de NaCl): ν NH 2500 à 3500; RMN (CCl_4) 2 doublets à $\delta = 6.30$ et 7.37 , $^1J = 2.5$. Spectre de masse $C_6H_6N_2S$.

Thiophénoxy-3(5) chloro-4 pyrazole 4k. On hydrolyse le produit de cyclisation comme dans le cas précédent (reflux 0.5 h) puis évapore à sec; le résidu est dissous dans le benzène. Le passage d'un courant de HCl précipite le chlorhydrate de pyrazolium. Après filtration, ce dernier est dissous dans $CHCl_3$ et traité par un léger excès de triéthylamine. Après évaporation, le mélange est traité à l'éther qui ne dissout que le pyrazole. Rdt = 43% F (éther de pétrole) = 79°. Analyse $C_6H_5ClN_2S$; IR ($CHCl_3$): ν NH libre = 3445, ν NH associé 2500-3200; RMN ($CDCl_3$): proton cyclique 7.52, protons aromatiques $\delta = 7.21$ δ NH vers 12.

Thioéthoxy-3(5) chloro-4 pyrazole 4l. Hydrolyse analogue à la précédente. On évapore à sec, reprend par de l'éther et extrait plusieurs fois avec H_2SO_4 2N. La phase aqueuse est alcalinisée par de la soude diluée, et extraite à l'éther. Le pyrazole obtenu après évaporation sous forme d'huile, est analysé à l'état de dérivé benzoylé, F (éther pétrole) = 47°. IR (CCl_4): ν bande large ν NH = 2500 à 3500; RMN δ $CH_3 = 1.27$, δ $CH_2 = 2.99$, proton cyclique $\delta = 7.65$, δ NH vers 12.

Phénoxy-3(5) pyrazole 4m. Hydrolyse par une solution d'acide formique pendant 2 h. Après évaporation à sec, le résidu dissous dans CCl_4 est agité avec H_2SO_4 2N. La phase aqueuse, alcalinisée par de la soude diluée, est extraite à l'éther. Le pyrazole obtenu après évaporation est purifié par sublimation Rdt = 53%; F = 85°. Analyse $C_6H_6N_2O$; IR (CCl_4): NH entre 2500 et 3400;

RMN: 2 doublets centrés à $\delta = 5.68$ et $\delta = 6.80$, $^1J = 2.5$, massif aromatique vers $\delta = 7.2$ et δ NH = vers 13.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹P. Pascal et L. Normand, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1029, 1059 (1911); 21 (1912).
- ²R. L. Stern et J. G. Krause, *J. Org. Chem.* 33, 212 (1968).
- ³J. Elguero, R. Jacquier et C. Marzin, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4119 (1970); et références citées.
- ⁴M. et E. Levas, *Ibid.* 1800 (1959).
- ⁵H. Reimlinger et A. V. Overstraeten, *Chem. Ber.* 99, 3350 (1966).
- ⁶G. Guiraud, Thèse, Montpellier, 1962. J. Elguero, G. Guiraud, R. Jacquier et G. Tarrago, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3727 (1966).
- ⁷M. Le Corre et E. Levas, *C.R. Acad. Sci.* 257, 1622 (1963) et M. Le Corre, *Ann. Chim.* 193 (1968).
- ⁸J. Elguero, R. Jacquier et C. Marzin, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3005 (1967); 713 (1968) et 1374 (1969).
- ⁹D. S. Malament et M. McBride, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 4593 (1970).
- ¹⁰A. Roedig et E. Degener, *Chem. Ber.* 86, 1469 (1953).
- ¹¹R. L. Stern et J. G. Krause, *J. Heterocycl. Chem.* 5, 263 (1968).
- ¹²S. S. Mathur et Suschitzky, *Tetrahedron Letters* 788 (1975).
- ¹³A. Roedig et H. J. Becker, *Ann. Chem.* 597, 214 (1955).
- ¹⁴C. L. Liotta et E. Grisdale, *Tetrahedron Letters* 1511 (1974) et C. L. Liotta et H. P. Marris, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 2250 (1974).
- ¹⁵C. W. Spangler, *Chem. Rev.* 76, 187 (1976), et références citées.
- ¹⁶K. Burger, H. Schickaneder et A. Meffert, *Z. Naturforsch.* 30b, 622 (1975).
- ¹⁷P. Grammaticakis, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 973 (1948).
- ¹⁸H. Reimlinger, A. Noeus et A. V. Overstraeten, *Chem. Ber.* 103, 1942 (1970).
- ¹⁹Comme nous l'a fait remarquer l'un des rapporteurs, les faibles différences $\Delta\delta$ observées (0.03 et 0.07 ppm) sont plus en accord avec une isométrie éthylénique qu'avec une isométrie syn-anti ($\Delta\delta = 0.4$ à 0.5 ppm).