

## Synthèse, étude structurale et oxydation de $\Delta^2$ -pyrazolines

N. Hamdi, M. Belghali, A. Khemiss\*

*Laboratoire de Synthèse Hétérocyclique, Photochimie et complexation,  
Faculté des Sciences de Monastir, 5000 Monastir, Tunisie*

(Reçu le 29 Mars 2002, accepté le 6 Mai 2003)

**RESUME** : La réaction du 2- diazopropane, (DAP) **1** avec les chalcones **2**, à 0°C a conduit de manière exclusive aux  $\Delta^2$ - pyrazolines **4**. L'oxydation des 5,5 diméthyl  $\Delta^2$ - pyrazolines avec le dioxyde de manganèse a permis de synthétiser aisément les pyrazolénines **5** correspondantes.

**Mots clés** : 2- diazopropane,  $\Delta^2$ - pyrazoline, pyrazolénine.

**ABSTRACT** : The reaction of 2- diazopropane **1** with enones **2**, at 0° C has exclusively led to  $\Delta^2$ - pyrazoline **4**. Pyrazolenines **5** resulted from oxidation of **4** by MnO<sub>2</sub>.

**Key -words** : 2- diazopropane,  $\Delta^2$ - pyrazoline, pyrazolenine.

### INTRODUCTION

Le diazopropane, (DAP) [1] présente une grande réactivité vis- à- vis des doubles et des triples liaisons activées [2,3] . Lorsque le dipolarophile est une cétone  $\alpha,\beta$ - éthylnique portant un reste alkyle sur le carbone  $\alpha$ , l'addition du 2- diazopropane conduit généralement à des 5,5 diméthyl-  $\Delta^1$ - pyrazolines fonctionnalisées en position 3 [4,5] .

Les  $\Delta^1$ - pyrazolines formées constituent le point de départ, dans la synthèse photochimique, de 3,3- diméthylcyclopropylcétones. Celles-ci sont réputées pour leur activité pharmacologique [ 6,7 ].

Nous avons entrepris l'étude de l'action du 2- diazopropane **1** sur des énones acycliques, en l'occurrence les orthohalogénobenzoylanisylidènes **2** avec X = Cl, Br, F, (Schéma 1).

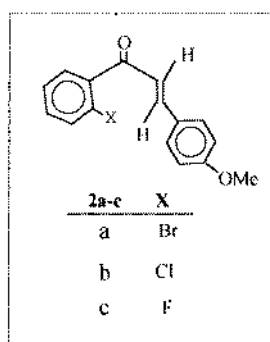


Schéma 1

### RESULTATS ET DISCUSSION

Le 2- diazopropane **1** réagit rapidement et à 0°C avec les chalcones **2a-c** préalablement préparées avec des rendements variant entre 60 % et 85 % , selon la nature de l'halogène. Pour la préparation des chalcones nous n'avons obtenu que l'isomère géométrique E ( J  $\geq$  14 Hz ). Par suite la réaction de cycloaddition avec le DAP s'est avérée hautement stéréosélective ; seule la formation

\* correspondant : abdelkader.khemiss@fsm.rnu.tn



exclusive de la  $\Delta^1$ -pyrazolines **3** c'était permise ; cette dernière peu stable s'isomérise pour donner la  $\Delta^2$ -pyrazoline **4** beaucoup plus stable. (Schéma 2).

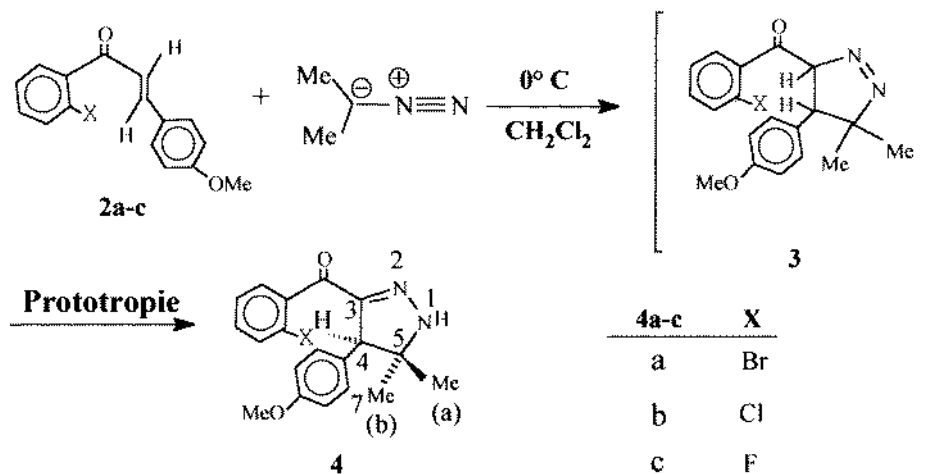


Schéma 2

Pour le sens de l'addition du 2- diazopropane , l'analyse du spectre de RMN du proton a permis de montrer que le déplacement chimique du proton porté par le carbone C<sub>4</sub> est :  $\delta = 4,1$  ppm, ce qui indique qu'il ne pourrait pas être en  $\alpha$  du carbonyle et la structure **4 a-c** proposé pourrait être envisagée (Schéma 3).

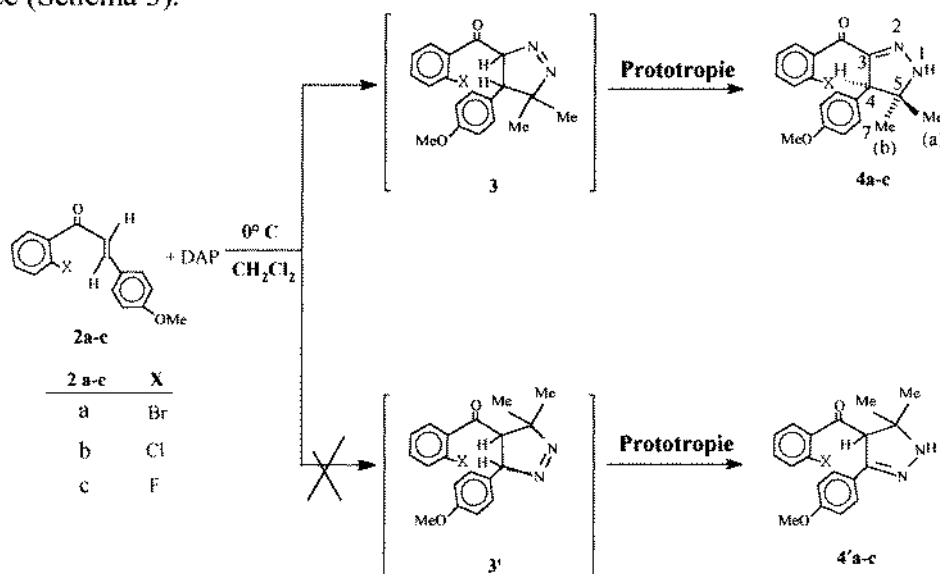
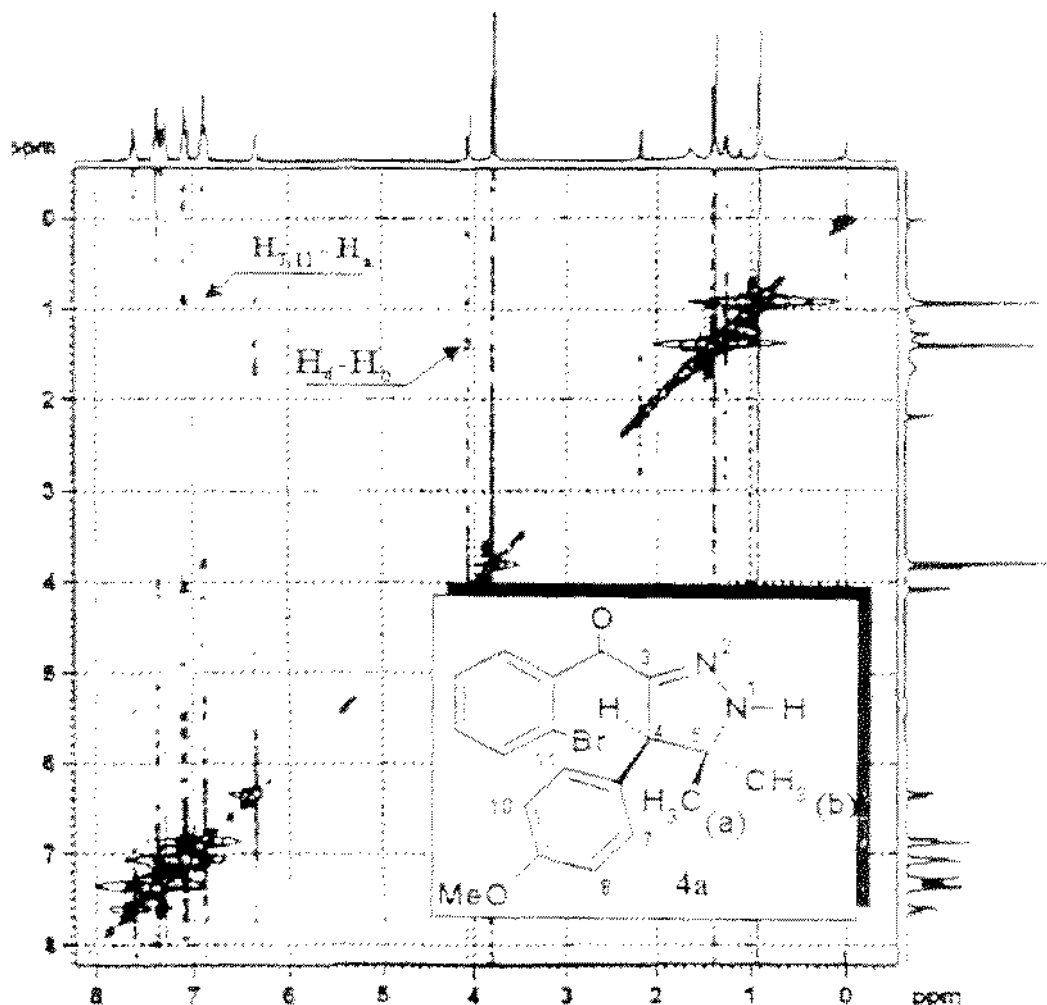


Schéma 3

En revanche si la structure **4'a-c** était obtenue, on devrait trouver un déplacement chimique pour H<sub>4</sub> supérieur à 5 ppm ; cette valeur est signalée par des travaux antérieurs de notre laboratoire, et ce lors de la cycloaddition du 2- diazopropane avec l'indénone [10]. Nous pouvons conclure que, pour nos oléfines halogénés, l'addition s'est faite selon une régiochimie "directe" [11].

Pour déterminer la stéréochimie des pyrazolines **4** nous avons étudié le spectre de RMN bidimensionnelle NOESY\* ; il permet de détecter un nOe entre le méthyle (b) et le proton H<sub>4</sub>. et un nOe entre les protons méthyliques (a) et les protons aromatiques H<sub>7</sub> et H<sub>11</sub>. Par ailleurs les modèles dreiding permettent aussi de voir que le méthyle (a) est placé dans une zone de blindage du cône d'anisotropie du cycle aromatique.

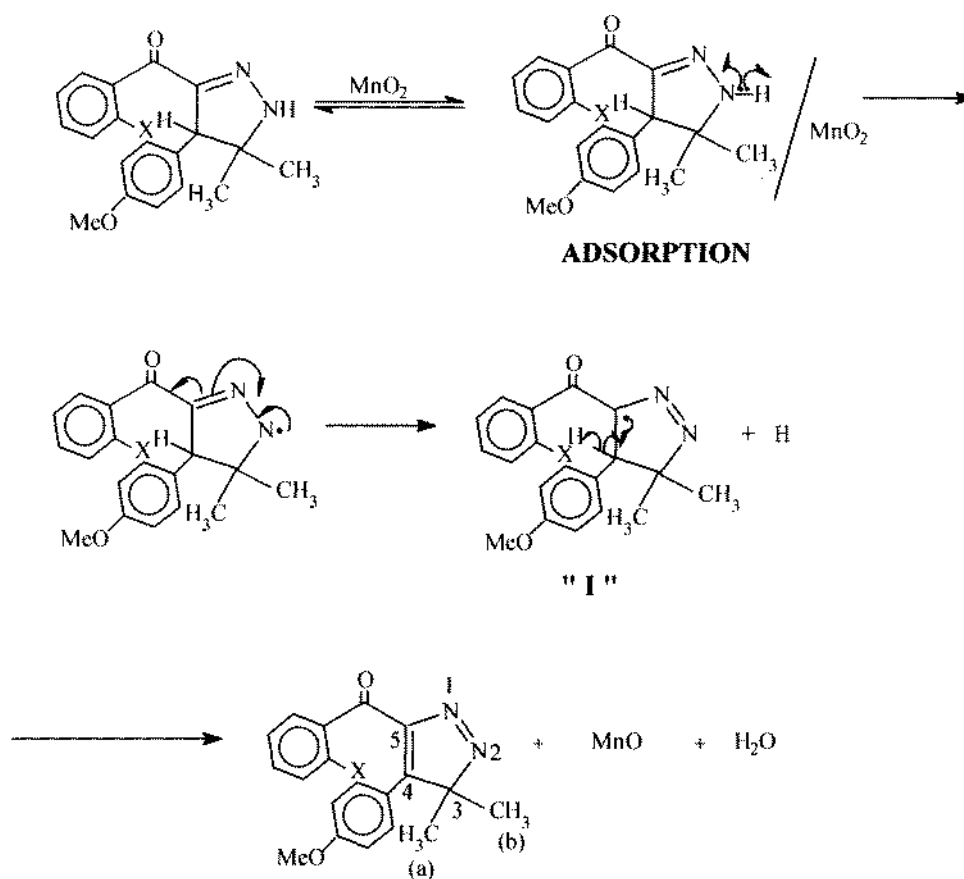


Spectre NOESY du composé 4a

- NOESY : Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy

L'oxydation des  $\Delta^2$ -pyrazolines **4a-c** en pyrazolénines correspondantes a lieu généralement aisément et avec de très bons rendements. Ainsi la  $\Delta^2$ -pyrazoline **4b** s'est transformée très facilement en pyrazolénine ; par contre les  $\Delta^2$ -pyrazolines **4a** et **4c** se sont oxydées difficilement ; en effet une foule de produits s'est formée dont un majoritaire . Nous avons purifié le constituant principal du mélange sur colonne de silice, celui-ci correspond bien à la pyrazolénine escomptée. Au vu de ces résultats, nous pensons que la difficulté pourrait résulter de l'interaction entre la surface active de l'oxydant et le substrat ; des halogènes tels le F et le Br greffés sur des  $\Delta^2$ -pyrazolines doivent provoquer, en présence de  $MnO_2$ , une dégradation partielle de ces dernières.

Pour ces oxydations un mécanisme radicalaire pourrait être proposé [12,13] (Schéma 4).



La première étape consiste en une rupture homolytique de la liaison N-H, le radical formé pouvant se stabiliser par mésomérie. La liaison C-H en position 4 de l'intermédiaire « I » devrait ensuite subir une rupture homolytique pour conduire à la pyrazolénine attendue. Dans notre cas, cette oxydation semble être tributaire de la nature de l'halogène présent.

## CONCLUSION

L'addition du 2-diazopropane sur la double liaison éthylénique activée par le carbonyle s'est faite en sens "direct", c'est-à-dire selon le sens de Michael.

L'oxydation est rapide et satisfaisante pour l'adduit **4b** ; en revanche, pour les adduits **4a** et **4c** les rendements ne sont pas probants ; ceci pourrait être imputé à la présence du F et du Br dont les interactions avec l'oxydant semblent avoir provoqué une dégradation de la  $\Delta^2$ -pyrazoline. Toutefois les pyrazolénines correspondantes isolées sont stables et pourront permettre une étude photochimique ultérieure.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été mesurés au moyen d'un appareil à capillaire Büchi-510.

Les spectres de R.M.N. ont été enregistrés sur un appareil de type Brücker AC-300 ( $^1\text{H}$  à 300 MHz et  $^{13}\text{C}$  à 75 MHz). Les déplacements chimiques (en ppm) sont comptés positivement vers les champs faibles par rapport au tétraméthylsilane pris comme référence interne.

Les spectres I.R ont été enregistrés sur un spectromètre de type Perkin-Elmer 298.

Les spectres de masse sont obtenus grâce à un appareillage composé par le couplage d'instruments Hewlett Packard 5890 et 5971 série II (C.P.G.-masse).



Pour les spectres de masse, les résultats sont donnés en valeur *z/e* pour les pics les plus importants avec leurs abondances relatives. Tous les spectres ont été faits par impact électronique (I.E).

Les chromatographies sur couches minces ont été réalisées sur des plaques d'origine commerciale : Schleicher et Schuell, gel de silice (référence 394732) ou Merck.

Les produits ont été purifiés par chromatographie sur colonne de silice ; le mode de remplissage de la colonne et le mode opératoire sont ceux décrits par D.F.TABER[14 ] Et W.C.STILL[ 15 ]. La silice utilisée est d'origine Merck.

#### Réaction avec le 2-diazopropane

Le 2-diazopropane, très instable, n'est jamais isolé à l'état pur. Toutes les réactions sont effectuées en solution dans le mélange éther-dichlorométhane. Le DAP en solution est préparé depuis moins de deux heures et conservé à  $-60^{\circ}\text{C}$ . Cette solution de 2-diazopropane est ajoutée au moyen d'une seringue par petites fractions, rapidement, afin d'éviter leur réchauffement. Toutes ces réactions d'addition se font dans des fioles d'Erlenmeyer, avec agitation et refroidissement en cours de réaction. Rappelons que le 2-diazopropane se décompose lorsque la température augmente ; cette décomposition, concurrente des réactions de cycloaddition, oblige à utiliser un excès de 2-diazopropane d'autant plus important que la réaction est lente.

### Cycloaddition du 2-diazopropane sur les énones 2a-c :

#### Synthèse de 4- aryl-5,5- diméthyl -3- orthohalogénobenzoyl -4,5- dihydro -1- pyrazole 4a-c

A une solution de 1,5 mmoles d'énone 2a-c dans 20ml de dichlorométhane anhydre refroidie à  $0^{\circ}\text{C}$ , on additionne une solution de 2,6 M de 2-diazopropane fraîchement préparée et conservée à  $(-60^{\circ}\text{C})$ . On laisse la réaction sous agitation en faisant remonter la température lentement de  $0^{\circ}\text{C}$  à  $10^{\circ}\text{C}$ . La chromatographie sur couche mince (TLC) (éluant : hexane-acétate d'éthyle 80:20) montre que lorsque toute l'énone 2a-c a disparu, il s'est formé un produit unique 4a-c que l'on isole facilement par filtration sur colonne de silice en éluant avec de l'hexane enrichi jusqu'à 20 % d'acétate d'éthyle.

#### 4a : 4-anisyl-5,5-diméthyl-3-orthobromobenzoyl-4,5-dihydro-1-pyrazole

Rdt = 95 % (cristaux jaunes).  $F = 151^{\circ}\text{C}$ . IR,  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$  : 3234 (NH), 1608 (C=O), 1508 (C=N). SM (I.E) : (int.rel. % : 358 ( $[\text{M}^+] - \text{N}_2$ ), 12 %). RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{ppm}}$  : 0,88 (s, 3H, CH<sub>3(a)</sub>) ; 1,29 (s, 3H, CH<sub>3(b)</sub>) ; 3,72 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>) ; 3,98 (s, 1H, H<sub>4</sub>) ; 6,26 (s, 1H, NH) ; 6,76-7,52 (Harom.). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{ppm}}$  : 22,8 (CH<sub>3(a)</sub>) ; 29,3 (CH<sub>3(b)</sub>) ; 55,5 (O-CH<sub>3</sub>) ; 151,7 (C<sub>3</sub>) ; 57,2 (C<sub>4</sub>) ; 69,2 (C<sub>5</sub>). 190,2 (C=O).

#### 4b: 4-anisyl-5,5- diméthyl -3- orthochlorobenzoyl-4,5-dihydro-1-pyrazole

Rdt = 65 % cristaux jaunes.  $F = 165^{\circ}\text{C}$ . IR,  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$  : 3240 (NH), 1585 (C=O), 1515 (C=N). SM (I.E) : (int.rel. % : 314 ( $[\text{M}^+] - \text{N}_2$ ), 12 %). RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{ppm}}$  : 0,88 (s, 3H, CH<sub>3(a)</sub>) ; 1,37 (s, 3H, CH<sub>3(b)</sub>) ; 3,79 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>) ; 4,1 (s, 1H, H<sub>4</sub>) ; 6,3 (s, 1H, NH) ; 6,84-7,49 (Harom.). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{ppm}}$  : 22,4 (CH<sub>3(a)</sub>) ; 28,9 (CH<sub>3(b)</sub>) ; 55,1 (O-CH<sub>3</sub>) ; 151,6 (C<sub>3</sub>) ; 56,8 (C<sub>4</sub>) ; 68,7 (C<sub>5</sub>) ; 189,1 (C=O).

#### 4c : 4-anisyl-5,5- diméthyl -3- orthofluorobenzoyl-4,5-dihydro-1-pyrazole

Rdt = 90 % (cristaux jaunes).  $F = 145^{\circ}\text{C}$ . IR,  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$  : 3300 (NH), 1635 (C=O), 1550 (C=N). SM (I.E) : (int.rel. % : 326 ( $[\text{M}^+] - \text{N}_2$ ), 16,9 %). RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{ppm}}$  : 0,89 (s, 3H, CH<sub>3(a)</sub>) ; 1,3 (s, 3H, CH<sub>3(b)</sub>) ; 3,72 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>) ; 4,02 (s, 1H, H<sub>4</sub>) ; 6,18 (s, 1H, NH) ; 6,72-7,42 (Harom.). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{ppm}}$  : 22,8 (CH<sub>3(a)</sub>) ; 29,3 (CH<sub>3(b)</sub>) ; 55,5 (O-CH<sub>3</sub>) ; 154,5 (C<sub>3</sub>) ; 57,4 (C<sub>4</sub>) ; 69,1 (C<sub>5</sub>) ; 189,3 (C=O).

#### Oxydation des $\Delta^2$ - pyrazolines 4a-c :

Dans un ballon bicol de 250ml muni d'un agitateur, d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant surmonté d'un tube de garde à CaCl<sub>2</sub>, on met 40g de MnO<sub>2</sub> en suspension dans 100 ml de dichlorométhane anhydre. On dégaze à l'argon pendant 10mn. On ajoute goutte à goutte 205 mmole de  $\Delta^2$ - pyrazoline 4a-c en solution dans 100ml de dichlorométhane anhydre et on laisse sous



agitation efficace pendant 30mn . On filtre sur verre fritté (n°4) et on élimine le solvant à l'évaporateur rotatif. Le produit **5a-c** obtenu est purifié sur colonne de silice éluée à l'éther de pétrole enrichi jusqu'à 20% d'acétate d'éthyle.

**5a: 4-anisyl -3,3 -diméthyl- 5 -orthobromobenzoyl- 3H -pyrazole**

Rdt = 35 %. F = 117 °C. IR  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$  : 1664 (C=O), 1602 (C=C-N=N). SM (I.E) : (int.rel. % : 384 ([M<sup>+</sup>], 49%) . RMN<sup>1</sup>H (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{ppm}}$ : 1,57 ( s, 6H, CH<sub>3(a,b)</sub> ) , 3,81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) , 6,85-7,53 (H<sub>arom</sub>) . RMN<sup>13</sup>C (75 MHz , CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{ppm}}$ : 20,6 (CH<sub>3(a), (b)</sub>) ; 55,4 (O-CH<sub>3</sub>) ; 96,5 (C<sub>3</sub>) , 165,7 (C<sub>4</sub>) , 147,4 (C<sub>5</sub>) , 178,2 (C=O).

**5b: 4-anisyl -3,3 -diméthyl- 5 -orthochlorobenzoyl- 3H -pyrazole**

Rdt = 60%. F = 96 °C. IR  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$  : 1630 (C=O), 1520 (C=C- N=N). SM (I.E) : (int.rel. % : 312 ([M<sup>+</sup>] -N<sub>2</sub>), 21 %) . RMN<sup>1</sup>H (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{ppm}}$ : 1,57 ( s, 6H, CH<sub>3(a,b)</sub> ) , 3,8 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) , 6,84-7,53 (H<sub>arom</sub>) . RMN<sup>13</sup>C (75 MHz , CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{ppm}}$ : 21,0 (CH<sub>3(a), (b)</sub>) ; 55,7 (O-CH<sub>3</sub>) ; 96,8 (C<sub>3</sub>) , 161,4 (C<sub>4</sub>) , 149,4 (C<sub>5</sub>) , 190,2 (C=O).

**5c: 4-anisyl -3,3 -diméthyl- 5 -orthofluorobenzoyl- 3H -pyrazole**

Rdt = 25%. F = 89 °C. IR  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$  : 1625 (C=O), 1510 (C=C-N=N). SM (I.E) : (int.rel. % : 324 ([M<sup>+</sup>], 16 %) . RMN<sup>1</sup>H (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{ppm}}$ : 1,63 ( s, 6H, CH<sub>3(a,b)</sub> ) , 3,85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) , 6,7-7,7 (H<sub>arom</sub>) . RMN<sup>13</sup>C (75 MHz , CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{ppm}}$ : 22,8 (CH<sub>3(a), (b)</sub>) ; 55,4 (O-CH<sub>3</sub>) ; 96,3 (C<sub>3</sub>) , 161,0 (C<sub>4</sub>) , 147,3 (C<sub>5</sub>) , 188,1 (C=O).

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] H. Staudinger, A. Gaule, *Ber.*, **1916**, *49*, 1897.
- [2] M. Franck-Neumann, M. Miesch et L. Gross, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 4969-84.
- [3] M. A. Kuznetsov, V.V. Semenovskii, V.A. Gindin, Yu. V. Dorofeeva , A. N. Studenikov, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 1269-80.
- [4] M. F. Aldersley, F. M. Dean, B. E. Mann, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1986**, 2217- 2222.
- [5] M. Franck- Neumann, *Angew. Chem.*, **1968**, *80*, 42-43 .
- [6] J. H. Rigby, P. Ch.Kierkus, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 4125-26 .
- [7] Y. F. Zhu, T. Yamazaki, J.W.Tsang, S.Lok, M. Goodman, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 1074-81.
- [8] A. Khemiss ,M. Franck- Neumann, *J. Soc. Chim. Tunisie.*, **1988**, *2*, 3-6.
- [9] F. D. Popp, A. Catala, *J. Org. Chem*, **1961**, *26*, 2738-2740.
- [10] N. Boukamcha, M.T. Martin, A. Khemiss, *J. Soc. Chim. Tunisie.*, **1999**, *4(6)*, 475-482.
- [11] R. Huisgen, *J. Org. Chem*, **1976**, *41*, 403-419.
- [12] A. J. Fatiadi , *Synthesis*, **1976**, 65 et 133.
- [13] I. Bhatnagar ,M.V. George, *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 1298.  
M. V. George, K. S. Balachandran, *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 519.
- [14] D. F. Taber, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 1351-1352.
- [15] W. C. Still, M. Khan, A. Mitra, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2923-2925.