

Synthèse 'one-pot' de quelques dérivés pyrazoliniques et pyrazoliques en 'milieu sec' et sous irradiation micro-onde

Bouazza Syassi, Khalid Bougrin, Mustapha Lamiri et Mohamed Soufiaoui*

Laboratoire de Chimie des Plantes et de Synthèse Organique et Bioorganique, Université Mohammed V, Faculté des Sciences, B.P. 1014, R.P. Rabat, Maroc

Les pyrazolines ou pyrazoles sont préparés en une seule étape sur support solide minéral en 'milieu sec' et sous irradiation micro-onde dans un four domestique.

'One-pot' synthesis of some pyrazolines and pyrazoles in 'dry media' under microwave irradiation. Pyrazolines or pyrazoles are prepared in a single step in good yields on a solid mineral support in 'dry media' and under microwave irradiation in a domestic oven.

Du point de vue biologique et pharmacologique, certaines structures pyrazoliniques et pyrazoliques présentent des applications potentielles. En particulier, elles sont utilisées comme fongicides,^{1a} herbicides^{1b} ou insecticides.^{1b} D'autres possèdent des activités anti-inflammatoires,^{1c} antivirales,^{1d} antibactériennes^{1e} et d'autres activités.^{1f} La synthèse des pyrazolines et pyrazoles a fait l'objet de nombreuses recherches. Ces composés sont souvent obtenus par réactions de cycloaddition dipolaire $[3+2]^{2-7}$ et polaire cationique $[3^++2]$.⁸⁻¹¹ Dans notre laboratoire, nous nous intéressons de plus en plus à ce type de réaction sur le plan méthodologique.¹²⁻¹⁴

Il a été montré dans la littérature^{10,11} que la cycloaddition polaire cationique passe par la production de l'ion *N*-aminoiminium [i] non isolé à partir des hydrazones en milieu acide (Schéma 1)¹⁰ ou dans le même milieu par condensation des aldéhydes aromatiques avec des arylhydrazines.¹¹

L'intermédiaire [i] réagit avec des dipolarophiles pour donner des sels qui après neutralisation conduisent à des pyrazolidines. Ces dernières, par chauffage pendant 24 heures dans le toluène donnent des pyrazolines qui par oxydation conduisent aux pyrazoles.¹⁰ En plus des problèmes posés par la manipulation des acides concentrés (HCl, H₂SO₄), et sans parler des rejets polluants, les réactions de cycloaddition polaire cationique $[3^++2]$ dans les conditions classiques sont souvent lentes et nécessitent plusieurs étapes.

Nous nous proposons dans ce papier d'étendre l'étude de la cycloaddition polaire cationique $[3^++2]$ en réalisant trois

voire quatre réactions en une seule étape, à partir des aldéhydes aromatiques, des chlorhydrates d'arylhydrazines et divers dipolarophiles. Le principe consiste à soumettre ces derniers supportés par la montmorillonite K10¹⁵⁻¹⁷ à l'irradiation micro-onde.

Nous avons également examiné les effets thermiques des micro-ondes en comparant les résultats obtenus dans les deux types d'activation thermique: classique et sous micro-onde.

Résultats et Discussion

Pour déterminer les conditions optimales de cette réaction, nous avons fait réagir dans un premier temps, sous champ micro-onde à 490 W durant 4 min sur support inorganique en 'milieu sec' le benzaldéhyde **1a** avec le chlorhydrate de la phénylhydrazine **2a** en présence de l'indène **4a** (Schémas 2 et 3).

Nous avons utilisé successivement comme support l'alumine neutre, l'alumine acide et la montmorillonite K10. Le chlorhydrate de la phénylhydrazine imprégné sur support inorganique réagit avec le benzaldéhyde **1a** pour conduire à l'intermédiaire **3a** non isolé. Ce dernier réagit avec le dipolarophile **4a** pour donner l'adduit **7a** avec des rendements respectivement de 20% (alumine neutre), 30% (alumine acide) et 70% (montmorillonite K10).

La température macroscopique finale mesurée est d'environ 120 °C avec les trois supports utilisés. Nous avons également réalisé la même réaction en absence de support et dans les

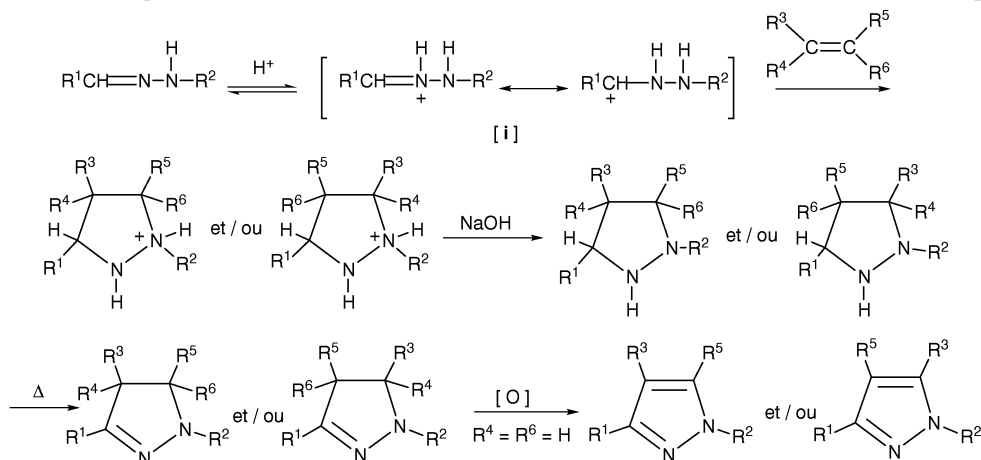


Schéma 1

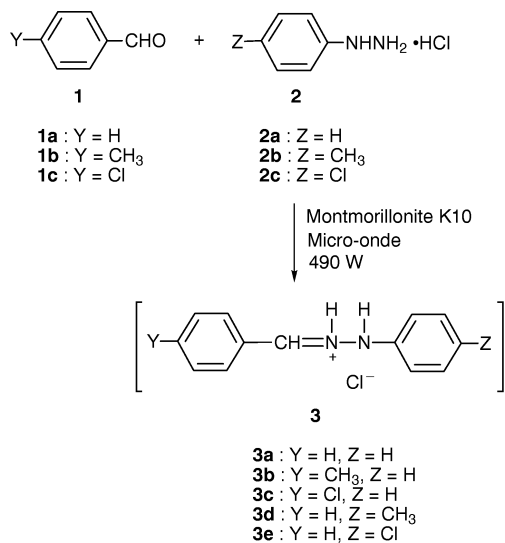


Schéma 2

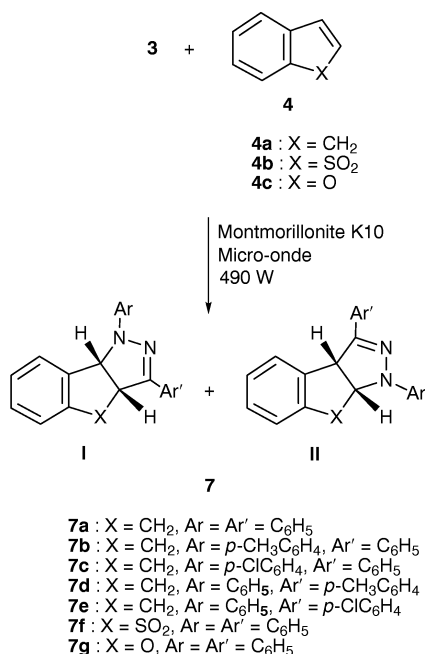


Schéma 3

mêmes conditions (490 W, 4 min); le cycloadduit **7a** est obtenu avec un rendement de 6 à 10% accompagné d'une forte dégradation des produits de départ.

D'après ces résultats, la montmorillonite K10 s'avère être le meilleur support pour ce type de réaction. Nous l'avons donc

utilisée dans la suite de notre travail pour étudier la réactivité de l'intermédiaire **3** avec d'autres dipolarophiles oléfiniques **4**, **5** et énaminiques **6** afin de synthétiser une série de dérivés pyrazoliniques **7**, **8** et pyrazoliques **9** (Schémas 2, 3 et 4).

Les rendements en adduits **7**, **8** et **9** varient entre 60 et 75%. La température à la fin des réactions est comprise entre 102 et 140 °C. Les résultats rassemblés dans le Tableau 1 mettent en évidence les effets des micro-ondes par comparaison à ceux du chauffage classique. Les rendements en adduits sont inférieurs à 10% par chauffage conventionnel.

Les effets thermiques propres ¹⁸ des micro-ondes sont ceux qui ne relèvent pas de l'aspect thermique classique et direct. Ils prennent ainsi en considération toutes les conséquences qui sont différentes de celles du simple chauffage classique comme

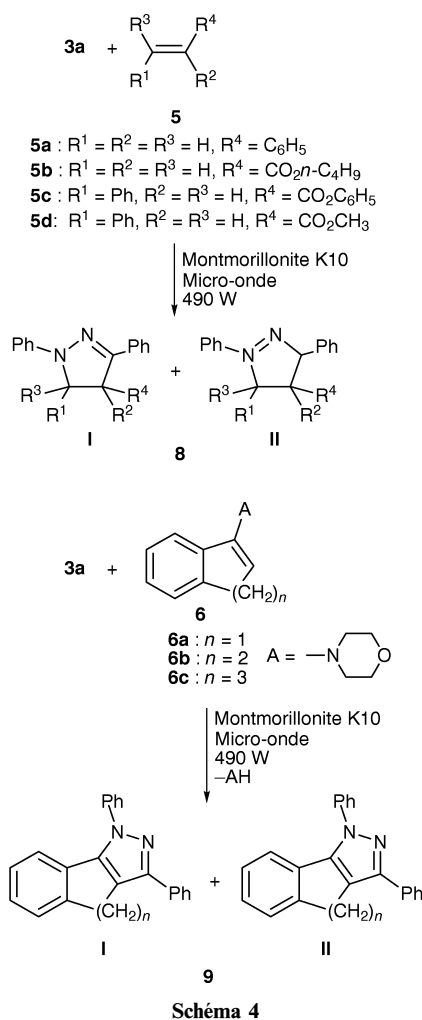


Tableau 1 Paramètres expérimentaux des réactions de cycloaddition sur la montmorillonite K10 sous micro-ondes (four multimode, 490 W)

Cycloadduits	Durée/min	$T_f/^\circ\text{C}^a$	% Adduits ^b	% Adduits ^c	I : II
7a	4	120	70	8	100 : 0
7b	4	110	65	10	100 : 0
7c	4	130	60	10	100 : 0
7d	4	125	70	7	100 : 0
7e	4	115	68	7	100 : 0
7f	6	140	70	6	100 : 0
7g	5	115	65	Traces	100 : 0
8a	4	130	65	10	0 : 100
8b	4	120	75	6	0 : 100
8c	6	125	75	Traces	90 : 10
8d	7	126	60	Traces	30 : 70
9a	4	102	68	6	100 : 0
9b	4	115	65	8	100 : 0
9c	4	108	63	Traces	100 : 0

^a Température finale évaluée à l'aide d'une sonde thermométrique. ^b Rendement en produit isolé. ^c Rendement obtenu à la température T_f par chauffage classique pendant le même temps.

la vitesse accrue de montée en température,^{18c} une meilleure homogénéité de celle-ci, sous réserve d'une dimension adéquate pour le récipient,^{19–21} et peuvent éventuellement provoquer des modifications des grandeurs d'activation, notamment les enthalpies et entropies d'activation.^{22–25}

Nous n'avons relevé aucun changement concernant la régiosélectivité de la réaction qui demeure identique à celle observée par voie classique. Ces constatations rejoignent celles observées lors de l'addition dipolaire-1,3 de la diphénylnitrilimine sur quelques dipolarophiles oléfiniques en 'milieu sec' et sous champ micro-onde.¹²

Les résultats obtenus sous micro-ondes avec la montmorillonite K10 semblent être dûs d'une part à l'activation du dipôle cationique et du dipolarophile dans le champ électromagnétique et d'autre part aux interactions spécifiques d'adsorption ou d'intercalation des réactants avec la montmorillonite. Rappelons que cette dernière conserve ses effets catalytiques après une dizaine d'utilisations.¹⁷

En conclusion, nous avons décrit dans cette contribution une nouvelle méthode simple, propre et rentable pour préparer en une seule étape des composés pyrazoliniques ou pyrazoliques. Cette méthodologie est susceptible d'être étendue à d'autres réactions de cycloaddition inter- et intramoléculaire polaire cationique [$3^+ + 2$].

Partie Experimentale

La source des micro-ondes est un four multimode (Samsung RE-995-CG). Les ondes émises ne sont pas focalisées et la puissance incidente varie de 70 à 700 W. Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés sur un appareil Bruker AC 200 MHz. Les spectres d'absorption infrarouge ont été réalisés sur un spectromètre Beckman Acculab 6. Les indices de réfraction ont été pris avec un réfractomètre RL 2. L'évolution des réactions a été suivie par chromatographie sur couche mince (gel de silice comme support et acétate d'éthyle: hexane 2:8 comme éluant).

Imprégnation de la montmorillonite K10 par le chlorhydrate d'arylhrazine

On dissout 5 mmol de chlorhydrate d'arylhrazine dans le minimum d'eau. Tout en remuant, on ajoute 6 g de la montmorillonite K10, puis on évapore l'eau sous irradiation micro-ondes à 490 W durant 1 min. On laisse refroidir puis on irradie de nouveau pendant 1 min.

Mode opératoire générale

A 5 mmol d'aldéhyde aromatique **1** dissoutes dans 20 ml de chlorure de méthylène, on ajoute sous agitation magnétique 5 mmol de chlorhydrate d'hydrazine **2** préalablement supporté par la montmorillonite K10. Après 15 min d'agitation, on ajoute 5 mmol du dipolarophile. Le solvant est ensuite évaporé à sec sous pression réduite. Le support imprégné de **3** et du dipolarophile est placé dans un tube en pyrex de 2 cm de diamètre et de 15 cm de hauteur, puis irradié sous micro-ondes à une puissance incidente égale à 490 W. Ce mélange peut aussi être chauffé à la température finale d'irradiation dans un bain d'huile (chauffage classique). Après refroidissement, on extrait dans les deux cas la pyrazoline ou le pyrazole du résidu résultant avec 2×20 ml du chlorure de méthylène. On sèche la phase organique sur MgSO_4 . Après évaporation du solvant, le produit obtenu est purifié par recristallisation dans l'éthanol.

Les énamines **6a–c** sont préparées selon le mode opératoire rapporté par la littérature.²⁶

6a. $E_b = 140^\circ\text{C}/0,18$ mm Hg; $n_D(25^\circ\text{C}) = 1,5850$. IR (CCl_4): 1598 ($\text{C}=\text{CN}$). RMN ^1H (CDCl_3): 2,41–2,87 (m, 4H); 3,10 (d, $J = 3,48$ Hz, 2H); 3,15–3,82 (m, 4H); 5,45 (t, $J = 3,46$ Hz, 1H); 6,95–7,52 (m, 4H_{arom}).

6b. $E_b = 138^\circ\text{C}/0,70$ mm Hg; $n_D(25^\circ\text{C}) = 1,5961$. IR (CCl_4): 1605 ($\text{C}=\text{CN}$). RMN ^1H (CDCl_3): 2,00–2,40 (m, 4H); 2,40–2,80 (m, 4H); 3,20–3,60 (m, 4H); 5,51 (t, $J = 3,52$ Hz, 1H); 7,00–7,50 (m, 4H_{arom}).

6c. $E_b = 153^\circ\text{C}/0,24$ mm Hg; $n_D(25^\circ\text{C}) = 1,4782$. IR (CCl_4): 1603 ($\text{C}=\text{CN}$). RMN ^1H (CDCl_3): 2,15–2,23 (m, 2H); 2,35–3,08 (m, 8H); 3,10–3,58 (m, 4H); 5,50 (t, $J = 3,54$ Hz, 1H); 7,10–7,47 (m, 4H_{arom}).

Les cycloadduits **7**, **8**, **9a** et **9b** sont identifiés par leurs spectres RMN ^1H , ^{13}C , la spectrométrie de masse et par comparaison avec des échantillons authentiques.^{2–6,12,27}

9c. $F = 184–186^\circ\text{C}$. RMN ^1H (CDCl_3): 2,15–2,30 (m, 2H); 2,62–3,05 (m, 4H); 6,72–7,87 (m, 14H); RMN ^{13}C : 132,04 (C_{3a}); 136,82 (C_{10b}); 125,62 (C_3); 36,20 (C_4); 23,14 (C_5); 27,91 (C_6).

Bibliographie

- (a) U. Dave, K. Ladva and H. Parekh, *J. Inst. Chem. (India)*, 1992, **64**, 107. (b) Y. Parekh, T. Mabuchi, M. Kajioaka and I. Yanai, *Eur. Pat. Appl. EP* 361, 11.(Cl.C07D231/18), 1990; *Jpn. Pat. Appl.* 88/217, 164, 1988. (c) K. Hashimoto, T. Tomoyasu, M. Inoe and Inai, *Jpn. Kokai Tokyo Koho Jpn. Pat.* 05 17,470 [93 17 470] (Cl. C07 D401/04), 1993; *Jpn. Pat. Appl.* 90/233,622, 1990. (d) B. K. Bhattacharya, R. K. Robin and G. R. Revankar, *J. Heterocycl. Chem.*, 1990, **27**, 795. (e) L. V. G. Nargund, V. Hariprasad and G. R. Reddy, *Indian J. Pharm. Sci.*, 1993, **55**, 1. (f) F. Wilkinson, G. Kelly, C. Micheal and I. Oelkrug, *Photochem. Photobiol.*, 1990, **52**, 309.
- R. Huisgen, R. Sustmann and G. Wallbillich, *Chem. Ber.*, 1967, **100**, 1786.
- R. Huisgen, M. Seidel, G. Wallbillich and H. Knupfer, *Tetrahedron*, 1962, **17**, 3.
- L. Q. Khanh and B. Laude, *C. R. Séances Acad. Sci. (Paris)*, 1973, **109**, 276.
- A. Eckell, R. Huisgen, R. Sustmann, G. Willbillich, D. Grashey and E. Spindler, *Chem. Ber.*, 1967, **100**, 2192.
- S. Kitane, K. Tshamala, B. Vebrel and B. Laude, *Tetrahedron Lett.*, 1981, **22**, 1217.
- N. Baba and M. Soufiaoui, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 1709.
- K. D. Hesse, *Annalen*, 1970, **50**, 743.
- R. R. Schmidt, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1973, **12**, 212.
- G. Le Fèvre, S. Sinbandhit and J. Hamelin, *Tetrahedron*, 1979, **35**, 1821.
- T. Shimizu, Y. Hayashi, M. Miki and K. Teramura, *J. Heterocycl. Chem.*, 1990, **27**, 1669.
- K. Bougrin, M. Soufiaoui, A. Loupy and P. Jacquault, *New J. Chem.*, 1995, **19**, 213.
- B. Syassi, K. Bougrin and M. Soufiaoui, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 8855.
- K. Bougrin, M. Elyazidi and M. Soufiaoui, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **23**, 4065.
- K. Bougrin and M. Soufiaoui, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **21**, 3683.
- M. Devic, J. P. Schirmann, A. Decarreau, G. Bram, A. Loupy and A. Petit, *New J. Chem.*, 1991, **15**, 949.
- G. Bram, A. Loupy, M. Majdoub and A. Petit, *Chem. Ind. (London)*, 1991, **11**, 396.
- (a) S. A. Galema, *Chem. Soc. Rev.*, 1997, **26**, 233. (b) D. Stuerka and P. Gaillard, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 5505. (c) D. Stuerka, K. Gonon and M. Lallemand, *Tetrahedron*, 1993, **49**, 6229. (d) A. Ben-Alloum, S. Bakkas, K. Bougrin and M. Soufiaoui, *New J. Chem.*, 1998, **22**, 809.
- A. Ben Alloum, B. Labiad and D. Villemin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 386.
- G. Bram, A. Loupy, M. Majdoub, E. Gutierrez and E. Ruitz-Hitzky, *Tetrahedron*, 1990, **46**, 5167.

- 21 E. Gutierrez, A. Loupy, G. Bram and E. Ruitz-Hitzky, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 945.
- 22 J. Berlan, P. Giboreau, S. Lefevre and C. Marchand, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 2363.
- 23 S. C. Jullien, M. Delmotte, A. Loupy and H. Jullien, *International Conference Microwave and High Frequency*, Nice, 1991, vol. II, p. 397.
- 24 D. A. Lewis, J. D. Jammers, T. C. Ward and J. E. McGrath, *J. Polym. Sci. A*, 1992, **30**, 1647.
- 25 C. R. Strauss and R. W. Trainor, *Aust. J. Chem.*, 1995, **48**, 1665.
- 26 F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana and J. Pagalday, *Heterocycles*, 1995, **40**, 543.
- 27 M. Elyazidi, K. Bougrin and M. Soufiaoui, *J. Soc. Mar. Chim.*, 1995, **3**, 31.

*Received in Montpellier, France, 3rd June 1998;
Paper 8/04197K*