

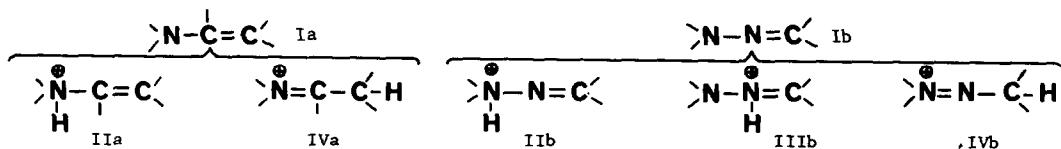
PROTONATION THERMODYNAMIQUE ET REACTIONS ACIDO-CATALYSEES D'AZAENAMINES

J. Elguero, R. Jacquier et C. Marzin

Laboratoire de synthèse et d'étude physicochimique d'hétérocycles azotés,
Faculté des Sciences, Place Eugène-Bataillon, 34 - Montpellier, FRANCE

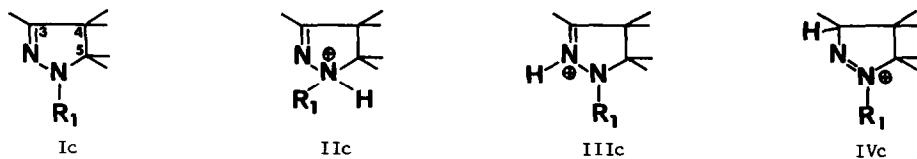
(Received in France 16 June 1970; received in UK for publication 25 June 1970)

Il est intéressant de comparer le comportement, vis-à-vis de la protonation, des énamines Ia et des hydrazones (azaénamines) Ib.



Pour les premières, il a été montré (1) que la N-protonation est un processus plus rapide que la C-protonation (formation initiale de IIa), mais que la forme thermodynamiquement stable est l'entité C-protonée IVa.

Pour étudier les secondes, Ib, nous avons choisi les pyrazolines-2, Ic, qui ont l'avantage sur les produits non cycliques de ne pas présenter de réaction secondaire d'hydrolyse. Dans des travaux précédents, nous avons montré que l'acide conjugué le plus abondant en solution est celui protoné sur l'atome d'azote N₁, IIc (2,3) ; c'est sur cette base qu'ont été discutés les pK_a des pyrazolines-2 (4). Cependant nous avons fait remarquer (4) qu'en solution, les deux autres acides conjugués possibles, IIIc et IVc, peuvent exister à des concentrations non détectables par les méthodes physiques utilisées.

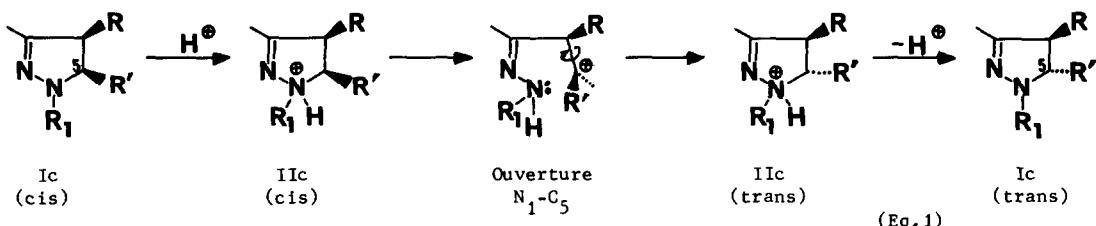


Nous allons mettre en évidence leur intervention dans les réactions acido-catalysées des pyrazolines-2 : prototropie (5,6), isomérisation cis-trans (7,8), échange hydrogène-deutérium. En ce qui concerne plus particulièrement l'isomérisation cis-trans, les résultats de la littérature ne permettaient pas jusqu'à présent de préciser si l'épimérisation affecte le C₄ ou le C₅.

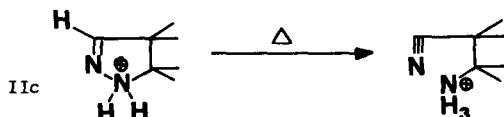
Forme N₁-protonée, IIc.

L'atome d'azote de la position 1 est le plus basique et le plus nucléophile des pyrazolines-2 (formation exclusive du sel quaternaire Vc) (2,3).

L'existence de la forme IIc permet d'expliquer l'épimérisation en milieu acide de l'atome de carbone en 5, selon le mécanisme proposé par MICHELSON (7) (Equation 1).

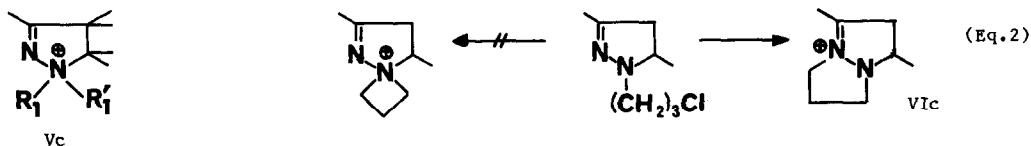


Quand la position 3 d'une pyrazoline-2 n'est pas substituée, il se produit par chauffage de son chlorhydrate un clivage en aminonitrile. GRANDBERG et GOLUBEVA (9) attribuent au pyrazolinium une structure IIc pour expliquer ce résultat :

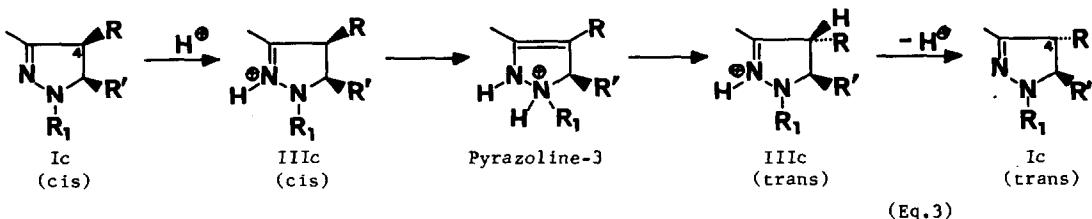


Forme N₂-protonée, IIIc.

Un exemple de HOULIHAN et THEUER (10) montre que la nucléophilicité de l'azote sp² est suffisante pour conduire à un sel quaternaire VIc (Equation 2).



L'épimérisation acido-catalysée de l'atome de carbone en 4 s'explique facilement par un mécanisme commençant par une protonation sur N₂ (Equation 3).



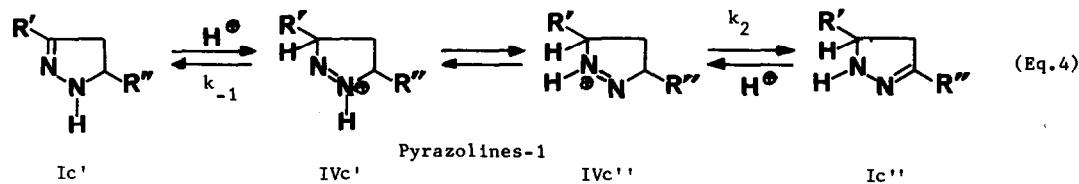
Ce mécanisme rend compte également de l'échange H-D en position 4 par reflux dans l'acide acétique deutérié. L'échange également observé des hydrogènes du méthyle de la position 3 implique l'existence d'un intermédiaire de structure méthylène-3 pyrazolidine (11).

Forme C-protonée, IVc.

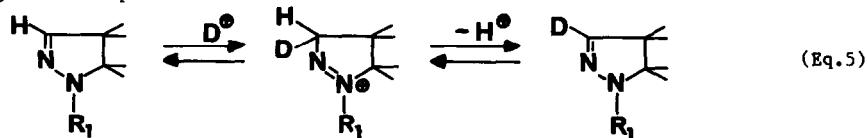
Contrairement aux énamines qui donnent des N- et des C-alcoylations, on ne connaît aucun exemple de C-alcoylation d'azaénamines.

En milieu acide, on observe pour les pyrazolines-2 non substituées à l'azote des prototropies du type Ic' → Ic'' [R' = H, R'' = CH₃ ou C₆H₅; R' = CH₃, R'' = C₆H₅] (5,6), même si ces pyrazolines sont disubstituées en position 4 (12). Nous proposons pour ces isomérisations

un mécanisme (Equation 4) impliquant une C-protonation préalable (forme IVc').

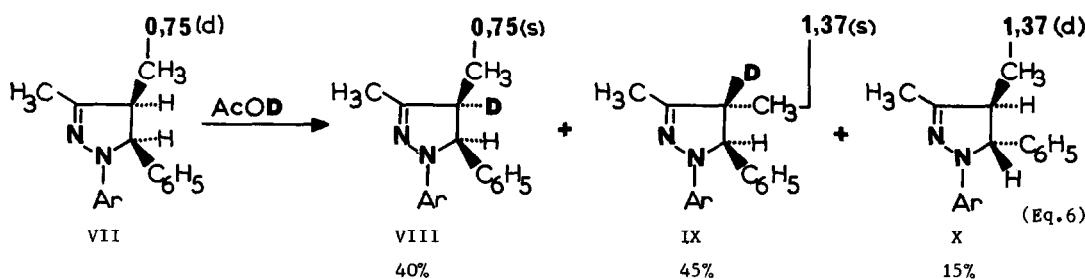


Un tel mécanisme implique la possibilité, non encore observée, d'échanger par du deutérium l'hydrogène de la position 3 :



Les expériences suivantes ont été effectuées :

a) Par chauffage (15 heures) dans l'acide acétique deutérié, la p-nitrophényl-1 diméthyl-3,4 phényl-5 pyrazoline-2 cis VII (13) conduit à un mélange de trois pyrazolines, VIII, IX et X (elles contiennent aussi du deutérium dans le méthyle de la position 3). Les déplacements chimiques en ppm (solvant : $CDCl_3$) pour le méthyle de la position 4 sont :



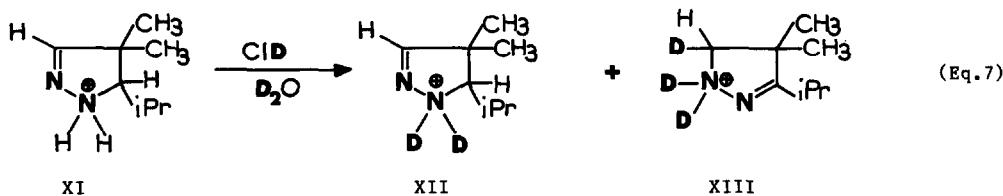
L'épimérisation du C_4 s'accompagne d'une incorporation de deutérium, IX, en accord avec le mécanisme de l'équation 3 ; le fait d'obtenir un isomère trans non deutérié en position 4, X, démontre l'intervention simultanée d'une épimérisation en C_5 .

a') Après 64 h de reflux d'une solution de chlorhydrate de triméthyl-3,5,5 pyrazoline-2 (2) dans un excès de CH_3CO_2D , on observe par RMN une incorporation de deutérium dans le méthyle en 3 et dans le méthylène de la position 4 d'environ 70 %.

b) Par chauffage à reflux dans l'acide trifluoroacétique deutérié, on observe par RMN la disparition du proton en 3 de la triméthyl-1,4,4 isopropyl-5 pyrazoline-2 (14) [$\delta = 7,24$ ppm (s)] ; le signal diminue de 50 % au bout de 15 h. Aucun autre hydrogène n'est échangé.

b') Si l'on chauffe à reflux (30 h dans l'acide deutériochlorhydrique ~ 12 N) le chlorhydrate de diméthyl-4,4 isopropyl-5 pyrazoline-2 XI (12), on obtient un mélange de deux

chlorhydrates XII et XIII dans le rapport 75:25 (Equation 7).



Le produit XIII (correspondant à Ic", Equation 4) contient un atome de deutérium en position 5 (déterminé par intégration du signal à 3,47 ppm dans D_2O , référence DSS) en accord avec le mécanisme de l'équation 4. Cependant nous n'avons pu mesurer une quantité appréciable de deutérium en position 3 du sel non isomérisé XII (signal à 8,05 ppm dans D_2O , référence DSS) : cela signifie que la vitesse k_2 est nettement plus grande que k_{-1} (Equation 4) (en admettant que le transfert de proton entre les deux azotes des sels de pyrazoline-1 soit très rapide).

En conclusion, les trois acides conjugués IIc, IIIc et IVc, indépendamment de leurs concentrations, déterminent le comportement en milieu acide des pyrazolines-2 :

- Isomérisation cis-trans, par épimérisation du C_4 et du C_5 .
- Prototropie, avec déplacement de la double liaison de $C_3=N_2$ à $N_1=C_5$.
- Echange des hydrogènes en α et en β de la double liaison $C_3=N_2$.

- BIBLIOGRAPHIE -

- (1) J. ELGUERO, R. JACQUIER et G. TARRAGO, Tetrahedron Letters, 4719 (1965).
- (2) J. ELGUERO et R. JACQUIER, Tetrahedron Letters, 1175 (1965).
- (3) P. BOUCHET, J. ELGUERO et R. JACQUIER, Tetrahedron Letters, 6409 (1966).
- (4) J. ELGUERO, E. GONZALEZ et R. JACQUIER, Bull. Soc. Chim. Fr., 2054 (1969).
- (5) I.I. GRANDBERG et A.N. KOST, J. Gen. Chem. (U.S.S.R.), 32, 1883 (1962).
- (6) J. ELGUERO et R. JACQUIER, Bull. Soc. Chim. Fr., 769 (1965).
- (7) M.J. MICHELSON, Thèse, Colorado 1962 ; A. HASSNER et M.J. MICHELSON, J. Org. Chem., 27, 298, 3974 (1962).
- (8) G. GOISPEAU, J. ELGUERO, R. JACQUIER et D. TIZANE, Bull. Soc. Chim. Fr., 1581 (1970).
- (9) I.I. GRANDBERG et G.A. GOLUBEVA, J. Gen. Chem. (U.S.S.R.), 33, 237 (1963).
- (10) W.J. HOULIHAN et W.J. THEUER, J. Org. Chem., 33, 3941 (1968).
- (11) J.-P. CHAPELLE, J. ELGUERO, R. JACQUIER et G. TARRAGO, Bull. Soc. Chim. Fr., (sous presse).
- (12) J. ELGUERO, R. JACQUIER et G. MARZIN, C.R. Acad. Sci., 261, 1343 (1965).
- (13) J. ELGUERO, R. JACQUIER, G. MARZIN et G. TARRAGO, Résultats non publiés.
- (14) A.N. KOST, I.I. GRANDBERG et G.A. GOLUBEVA, J. Gen. Chem. (U.S.S.R.), 26, 2905 (1956).