

ETUDE EXPÉRIMENTALE ET THÉORIQUE DE LA PHOTOLYSE DE DÉRIVÉS DU CYCLE PYRAZOLONE

H. CARDY* et E. POQUET

Laboratoire de Chimie Structurale, Equipe de Recherche Associée au CNRS No. 895, I.U.R.S.-Université de Pau,
Avenue Philippon, 64000 Pau, France

(Received in France 9 July 1980)

Abstract—When irradiated in protic solvents such as water and primary alcohols, pyrazolinone derivatives undergo photocleavage between the two nitrogen atoms. Substituting the C-4 atom with an electronegative group stabilizes the open chain which is obtained but a thermal transposition takes place from the linear intermediate when C-4 carries a hydrogen atom or a methyl group. The STO/3G *ab initio* scheme was used to study the photocleavage and the influence of the C-4 substituent, giving evidence of a mechanism which involves triplet excited states of the π , σ^* type.

Résumé—Sous l'effet d'un rayonnement, le cycle pyrazolone en solution dans les alcools primaires ou dans l'eau s'ouvre entre les deux atomes d'azote. En présence d'un substituant électronegatif en position 4, le cycle ouvert est stabilisé par solvolysie. Une transposition thermique intervient sur cet intermédiaire lorsque le substituant en 4 est un groupement de type alkyle. L'ouverture du cycle a été étudiée en *ab initio* dans la base STO/3G. Cette étude montre que la transformation se fait par l'intervention d'états excités triplets de type π , σ^* . L'influence du substituant en position 4 a été analysée.

La transformation photochimique d'analgésiques et antipyrétiques dérivés du cycle pyrazolone a fait jusqu'ici l'objet d'études en nombre limité, celles de Reisch¹ et de Ege² essentiellement. Le problème de l'altération des médicaments sous l'influence des rayonnements UV et visible intéresse le thérapeute. Les transformations photochimiques des hétérocycles, qui aboutissent fréquemment à une isomérisation de valence et font intervenir la formation de petits cycles contraints, retiennent l'attention du physico-chimiste. Avec pour objectif d'approfondir les mécanismes mis en jeu lors de la photolyse de l'antipyrine et de ses dérivés, le pyramidon notamment, nous avons affiné³ les travaux antérieurs en évitant les irradiations prolongées et en étudiant les transformations à leur début. Pour mettre en évidence l'influence de certains substituants sur le comportement photochimique du cycle pyrazolone, nous avons examiné la réactivité de dérivés modèles sans intérêt pharmacologique immédiat. On trouvera ici l'ensemble de nos résultats expérimentaux complétés par une approche théorique du mécanisme des photoyses étudiées.

ETUDE EXPERIMENTALE

Ayant observé que les photolyses en solution aqueuse s'accompagnaient d'hydrolyses multiples de nature à fausser les interprétations et à compromettre l'élaboration d'un mécanisme, nous avons réalisé nos études en solution dans le méthanol et parfois dans l'éthanol, lorsque l'identification des produits le rendait nécessaire. Les phénomènes d'hydrolyse ont pu ensuite être précisés.

Le cycle pyrazolone présente une bande d'absorption intense dans l'UV ($\epsilon \approx 8-10,000$) aux environs de 260 nm,⁴ il s'y ajoute une bande d'égale intensité vers 240 nm lorsque le cycle est phénolé en 1. Tous les composés étudiés, dérivés non phénolés et antipyrine exceptés, absorbent jusqu'à 370 nm.

Les solutions ont été irradiées à l'aide de lampes à vapeur de mercure, à basse pression pour l'étude qualitative de la transformation et parfois pour l'étude préparative, à haute pression pour l'étude préparative. Les caractéristiques de l'absorption UV des pyrazolones et de leurs produits de photolyse ont été prises en considération dans chaque cas.

Une étude préliminaire de solutions diluées (10^{-4} M) a permis de suivre qualitativement les transformations par spectrophotométrie UV et de tracer les diagrammes de différences d'extinction selon la technique proposée par Mauser.⁵ Ces diagrammes sont utilisés pour déceler la complexité de la réaction et pour ajuster les paramètres tels que la longueur d'onde d'irradiation, éventuellement la température, de façon à éviter des transformations secondaires de nature à fausser les interprétations. Ces informations ont ensuite été adaptées à la photolyse préparative (solutions 10^{-2} à $5 \cdot 10^{-2}$ M) en vue de l'identification du premier produit de la transformation.

Résultats

L'étude expérimentale de la photolyse en solution des composés du tableau I révèle l'existence de deux types de transformations aboutissant à des produits primaires différents, selon la nature du substituant R₄.

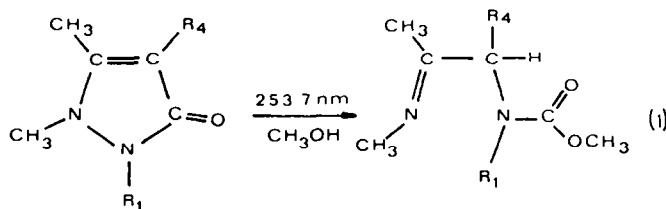


Fig. 1.

Tableau 1. Dérivés substitués de la pyrazoline 3 one-5

	R_1	R_4
	C_6H_5	H Antipyrine
	CH_3	H Triméthyl pyrazolone
	CH_3	CH_3 Tétraméthyl pyrazolone
	C_6H_5	$N(CH_3)_2$ Pyramidon
	C_6H_5	NH_2 Amino antipyrine
	C_6H_5	OCH_3 Méthoxy antipyrine
	C_6H_5	OH Hydroxy antipyrine

a. $R_4 = H$ ou CH_3 (Fig. 1).b. $R_4 = N(CH_3)_2, NH_2, OH, OCH_3$ (Fig. 2).

La conversion totale de la pyrazolone est possible mais le produit 1 étant lui-même photolysable, il n'était d'aucun intérêt de mener la conversion à son terme. Les rendements quantiques mesurés sont reportés dans le Tableau 2.

Par chromatographie sur gel de silice, on isole le produit hydrolysé 1' correspondant à 1. L'irradiation d'une solution aqueuse de pyrazolone conduit au produit hydrolysé et décarboxylé 1" $CH_3CO-CHR_4-NHR_1$, correspondant à 1.

Dans chaque cas, l'utilisation d'un rayonnement de 300 nm permet de pousser la réaction jusqu'à l'élimination totale de la pyrazolone. Les rendements quantiques mesurés sont reportés dans le tableau 2.

Le produit 2 identifié par RMN est présent au sein de la solution irradiée lorsque $R_4=OCH_3, N(CH_3)_2$ ou NH_2 .

Si $R_4=OCH_3$, le passage du produit brut de photolyse sur gel de silice conduit au produit 6; l'addition d'eau au produit brut s'accompagne d'un dégagement de méthylamine et donne le même produit 6. (Fig. 3)

L'irradiation de solutions aqueuses de méthoxy-4 antipyrine conduit directement à 6.

Lorsque $R_4=N(CH_3)_2$ ou NH_2 , le produit 2 est détruit lors du passage sur gel de silice et l'on recueille deux

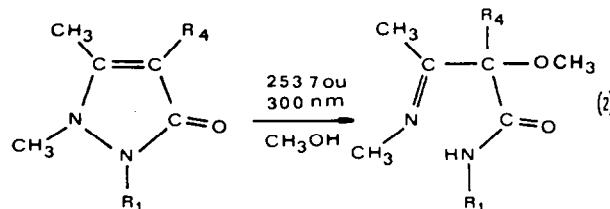
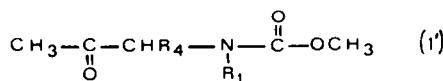


Fig. 2.

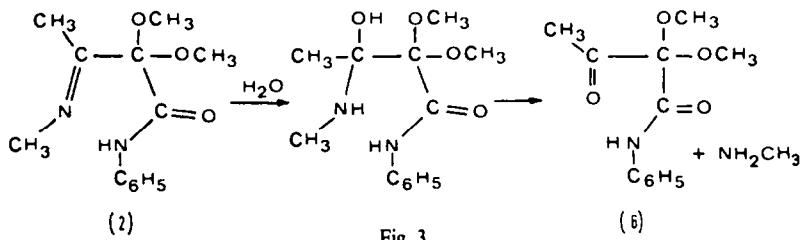


Fig. 3.

Tableau 2. Rendements quantiques* de disparition des pyrazolones

R_1	R_4	Rendement quantique (mole Einstein ⁻¹)
CH_3	H	$5.8 \cdot 10^{-3}$
CH_3	CH_3	$8.5 \cdot 10^{-3}$
C_6H_5	H	$7.0 \cdot 10^{-3}$
C_6H_5	$N(CH_3)_2$	$250 \cdot 10^{-3}$
C_6H_5	NH_2	$240 \cdot 10^{-3}$
C_6H_5	OH	$265 \cdot 10^{-3}$

*Les mesures actinométriques ont été effectuées suivant la méthode de Parker et Hatchard utilisant le ferri oxalate de potassium.¹⁸

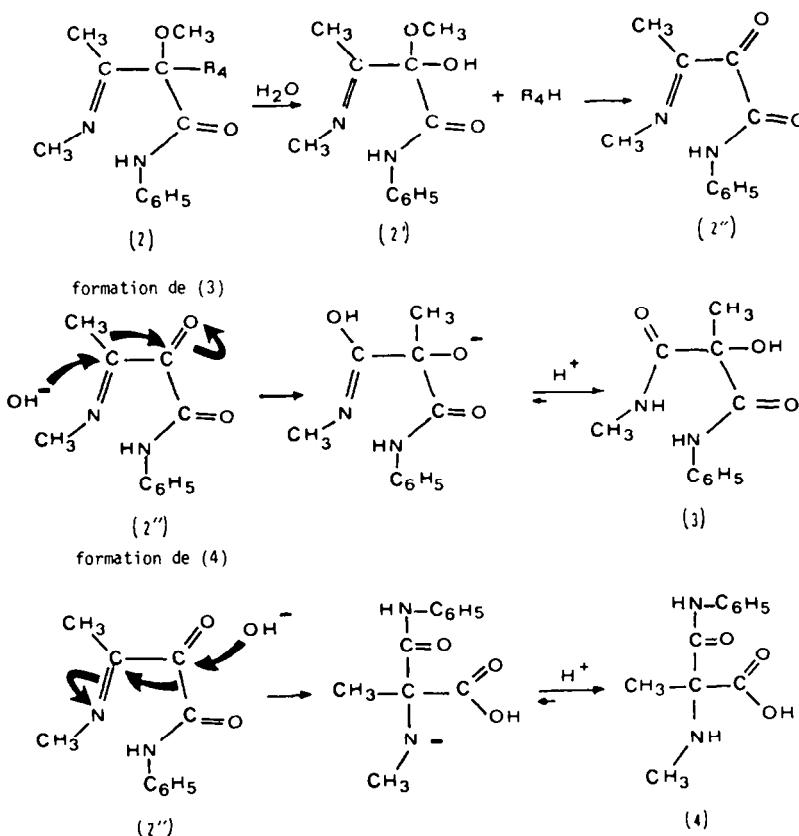


Fig. 4.

produits 3 et 4 en proportions sensiblement égales. Une addition d'eau à la solution irradiée provoque un dégagement immédiat de diméthylamine dans un cas, d'ammoniac dans l'autre cas. Les produits qu'on isole alors sont 3 et 4. Nous proposons d'expliquer la formation de ces produits à l'aide de deux transpositions de type benzilique ayant en commun l'intermédiaire 2'' dans leur enchaînement (Fig. 4).

L'irradiation de la diméthyl-amino-4 et de l'amino-4 antipyrine dans l'eau conduit directement à 3 et à 4. Reisch a également isolé deux produits majoritaires à la suite de l'irradiation de pyramidon dans l'eau.^{1b} Pour l'un il propose la structure 3, pour l'autre la structure 5 $\text{CH}_3\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CON}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CO}_2\text{H}$. Le produit n'étant soluble qu'en milieu basique, Reisch base son identification sur le spectre du produit 5 décarboxyité soluble dans les solvants courants pour RMN (CDCl_3 , par exemple). Notons que les structures 4 et 5 conduisent au même produit de décarboxylation. Notre identification est basée sur le spectre RMN du produit non décarboxyé en milieu basique (NaOD). L'absence de quadruplet et de doublet dans le spectre infirme la structure 5.

Enfin, si $\text{R}_4=\text{OH}$ on identifie au sein de la solution

irradiée non pas le produit 2 mais le produit 2' dont la formation peut être interprétée comme le résultat d'une transposition de type benzilique⁶ partant de l'intermédiaire 2 dans lequel $\text{R}_4=\text{OH}$ (Fig. 5).

Le produit 2' est facilement isolé par chromatographie sur gel de silice du produit brut de photolyse.

Il apparaît en définitive dans le cas des pyrazolones affiliées au pyramidon que le produit en chaîne ouverte de structure 2 peut constituer l'intermédiaire commun lors des transformations thermiques consécutives à l'ouverture photochimique du cycle.

Conclusion

Les résultats essentiels de notre travail peuvent être résumés comme suit: (a) l'ouverture du cycle pyrazolone entre les deux atomes d'azote est l'acte primaire de la photolyse quel que soit le substituant en N_1 , alkyle ou aryle, ou le substituant en C_4 ; (b) la substitution en N_1 par un noyau phényle ou par un groupement méthyle n'affecte pas l'évolution thermique de la chaîne linéaire qui résulte de l'ouverture du cycle. Par contre, l'évolution de cette chaîne est orientée différemment suivant que l'atome C_4 porte un simple hydrogène ou un groupement alkyle, ou bien qu'il est substitué par un groupement

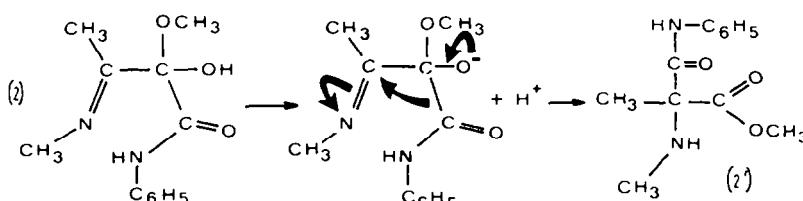


Fig. 5.

hétéroatomique fortement électronégatif. Dans le second cas, l'enchaînement N-C-C-C-N du cycle pyrazolone est conservé, dans le premier il est contracté en N-C-C-N-C.

L'étude théorique de l'ouverture du cycle pyrazolone présentée ci-après nous a fourni des éléments pour proposer un mécanisme traduisant ces résultats expérimentaux.

APPROCHE THEORIQUE DE LA RUPTURE PHOTOCHEMIQUE DU CYCLE PYRAZOLONE

Nous avons étudié l'ouverture du cycle pyrazolone non substitué puis substitué par OH en C₄, ces deux composés modèles figurant respectivement les dérivés à substituant R₄=H, CH₃, notamment l'antipyrine, et les dérivés à substituant R₄ hétéroatomique, notamment le pyramidon.

Pour des commodités évidentes de calcul et d'interprétation une structure plane a été adoptée pour le cycle bien que de récents résultats théoriques concernant le spectre électronique des pyrazolones permettent de prévoir une conformation croisée pour ces composés en solution dans les solvants protiques.⁷ Le procédé est maintenant communément admis, l'adoption d'une structure non plane, plus conforme sans doute à la réalité, ne changeant pas l'allure des courbes, mais interdisant seulement les croisements entre nappes de même multiplicité.^{8,9}

Nous avons simulé l'élongation progressive de la liaison N-N par variation simultanée des angles α_1 , α_2 et α_3 (Fig. 6) par pas de 1,6°. A l'exception de ces trois angles, tous les angles et liaisons sont gardés constants. Nous savons quels problèmes posent de telles contraintes, les surfaces de potentiel ainsi calculées n'étant pas les plus basses possibles en énergie. Une meilleure évaluation, nécessitant une optimisation complète du système en chaque point et dans chaque état, n'est pas envisagée compte tenu de la taille des systèmes étudiés. Cependant les points d'intersection des courbes sont de vrais points d'intersection puisqu'ils correspondent à une même configuration nucléaire et ils indiquent la possibilité qu'à ce système de passer d'une nappe à l'autre.

Les diagrammes énergétiques $E = f(\Delta\alpha_1 + \Delta\alpha_2 + \Delta\alpha_3)$ et les structures électroniques ont été obtenus à partir de calculs de fonction d'onde *ab initio* déterminées dans la base STO/3G à l'aide du programme GAUSSIAN 70¹⁰; les états excités singulets et triplets sont calculés par interaction de configurations (monoexcitées et biexcitées couches fermées).

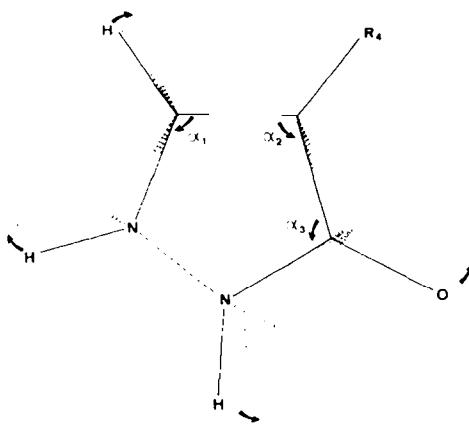


Fig. 6. Simulation d'ouverture du cycle par variation des angles α_1 , α_2 et α_3 .

En l'absence de données expérimentales nous avons adopté pour la pyrazolone la structure optimisée en CND0/2,¹¹ méthode dont la qualité est reconnue pour la description des structures géométriques et qui permet de faire l'économie d'une optimisation *ab initio* sur un système à six ou sept atomes lourds.

Diagramme énergetique $E = f(\Delta\alpha_1 + \Delta\alpha_2 + \Delta\alpha_3)$

Nous présentons Figure 7 le diagramme obtenu pour la pyrazolone non substituée; le diagramme est similaire lorsque R₄=OH. Seules sont reportées les énergies de l'état fondamental (\diamond), des trois premiers triplets T: π , $\pi^*(\nabla)$; π , $\pi^*(\nabla)$; n , $\pi^*(\bullet)$, des deux premiers singulets S: n , $\pi^*(\bigcirc)$, π , $\pi^*(\nabla)$ et celles de deux triplets et d'un singulet tous de type π , $\sigma^*(\blacksquare)$ pour T et \square pour S) dont l'intervention explique la réactivité photochimique observée. Les autres états ne présentent pas d'intérêt du point de vue de la compréhension du mécanisme de la transformation.

On constate que les six premiers états excités S ou T représentés sont stabilisés par relaxation des trois angles jusqu'à $\Delta\alpha = 1,6^\circ$ notamment le premier triplet et le premier singulet A' (n, $\pi^* - \pi$, σ^*): $\Delta E(T) \approx 7$ kcal, $\Delta E(S) = 5$ kcal. Avant $\Delta\alpha = 3,2^\circ$ on observe deux croisements permis, l'un M₁ entre le premier singulet A' (π , π^*) et un triplet A'' de nature π , σ^* , l'autre M₂ entre ce même triplet et le premier singulet A'' (n, $\pi^* - \pi\sigma^*$); au moment du croisement le singulet A'' est de type n, π^* . Pour $\Delta\alpha = 3,2^\circ$ on observe un croisement évité M₃ entre le premier triplet A'' (n, π^*) et le triplet A'' (π , σ^*). La distension angulaire envisagée en ce point nous paraît encore compatible avec un mouvement de respiration du cycle. Il faut noter au-delà de 3,2° le croisement permis M₄ entre les deux plus basses nappes triplets respectivement de type π , π^* et π , σ^* en ce point.

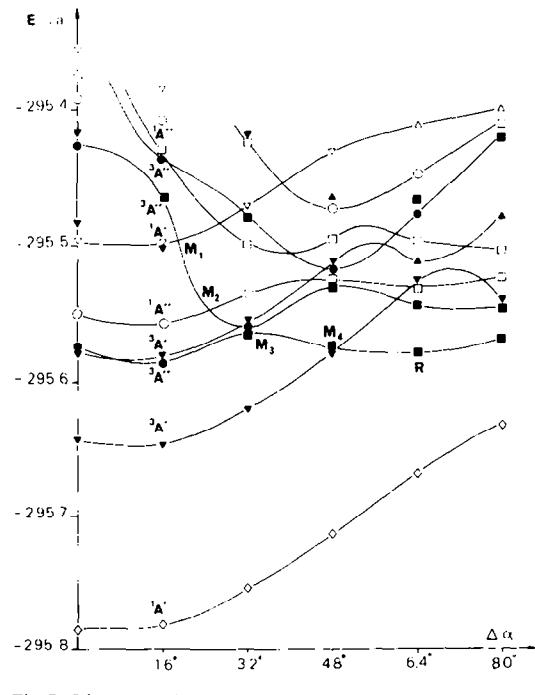


Fig. 7. Diagramme énergétique *ab initio* pour l'ouverture plane du cycle pyrazolone. Etat fondamental: \diamond , Etats triplets: π , π^* : ∇ ; n , π^* : \bullet ; π , σ^* : \blacksquare ; σ , σ^* : \blacktriangle , Etats singulets: n , π^* : ∇ ; n , π^* : \bigcirc ; π , σ^* : \square ; σ , σ^* : \triangle .

Nature de l'état peuplé par irradiation

La bande d'absorption intense à 260 nm des pyrazolones en solution est de type π, π^* . L'irradiation entre 254 et 300 nm permet donc de peupler le premier état singulet de type π, π^* .

La bande d'absorption de type n, π^* attendue dans le spectre compte tenu de la présence d'un groupement carbonyle est déplacée par effet de solvant dans la bande de type π, π^* , d'où l'hypothèse d'une probabilité élevée de peuplement de l'état n, π^* (S ou T) à partir du singulet π, π^* .

Il est bien connu que les transitions électroniques calculées par IC à partir des fonctions d'onde *ab initio* déterminées dans la base STO/3G ne sont pas directement comparables aux données expérimentales du spectre électronique. Cependant, le classement est respecté⁷ et les variations énergétiques des états en fonction d'une coordonnée de réaction sont qualitativement correctes⁹ ce qui autorise les déductions tirées du diagramme énergétique.

Mécanisme

Le rayonnement utilisé permet de peupler directement le premier état singulet A' (π, π^*). On admet généralement que les réactions en phase condensée procèdent à partir du singulet le plus bas après conversion interne, ou du triplet immédiatement inférieur après conversion intersystème. Dans cette hypothèse, on peut envisager une réactivité à partir du premier état singulet n, π^* via une conversion intersystème au point de croisement M₂ puis une conversion interne au voisinage du croisement évité M₃. Une réaction directe du premier état singulet π, π^* n'est pas exclue via une conversion intersystème au point M₁, elle exigerait d'ailleurs une déformation du cycle moins importante qu'en M₂. Une transformation adiabatique procédant du premier état triplet A'' (n, π^*) via le croisement évité M₃ est également possible.

Les trois voies envisagées ci-dessus permettent d'aboutir à un point R, qui pourrait être l'intermédiaire réactif, avec des chances de désactivation plus ou moins élevées notamment aux points M₁, M₂, M₃ et M₄. En regard de ces trois voies une transformation procédant du premier triplet A' (π, π^*) paraît improbable.

La base choisie est limitée aux seules orbitales de valence; on doit se demander si son extension aux orbitales diffuses qui permettent l'accès aux états Rydberg n'aurait pas sensiblement modifié nos conclusions. À notre connaissance, les états Rydberg singulets mis en évidence à ce jour se situent au-delà de 5.85 eV: c'est le cas d'hétérocycles comme le pyrrole¹² ou l'oxaziridine.¹³ Le rayonnement utilisé dans nos expériences (4.13–4.88 eV) ne permet pas le peuplement d'un état d'énergie aussi élevée mais seulement le peuplement direct de l'état de valence singulet π, π^* (4.77 eV).

En ce qui concerne les états Rydberg triplets, il est difficile d'être aussi affirmatif. Un travail théorique récent¹⁴ sur l'ouverture et le réarrangement photochimique des oxaziridines fait état de la quasi dégénérescence d'états triplets $\pi, \sigma_{\text{valence}}^*$ (9.07 eV) et $\pi, \sigma_{\text{Rydberg}}^*$ (9.31 eV) ce qui conduit après IC à un triplet mixte de beaucoup plus basse énergie (4.66 eV). Si, consécutivement à l'élargissement de la base aux orbitales diffuses, une situation identique se présentait ici, l'énergie de l'état π, σ^* serait abaissée. Nos conclusions ne seraient pas modifiées cependant, si cette dernière restait supérieure à celle du premier singulet π, π^* . Si elle devenait inférieure, il conviendrait de proposer dans le mécanisme la désac-

tivation de la molécule excitée vers l'état triplet mixte valence-Rydberg et l'évolution vers R via le croisement évité M₃.

Comme nous le verrons par la suite, l'état dissociatif π, σ^* résulte du transfert d'un électron d'une OM liante π délocalisée sur le cycle pyrazolone vers l'OM antiliante σ_{N_1, N_2}^* . A la différence du niveau orbitalaire antiliant σ_{N_1, N_2}^* , le niveau orbitalaire π n'est pas stabilisé au cours de l'ouverture du cycle. Du fait de son caractère non liant, il en serait de même pour un niveau Rydberg. En conséquence, on peut prévoir une "dérydbergisation" de l'état dissociatif au cours de l'ouverture du cycle, de sorte que l'état réactif R est principalement un état de valence dont nous allons maintenant examiner la structure électronique.

Nature de l'intermédiaire réactif R

La fonction d'onde de l'état triplet au point R se décompose comme suit:
lorsque $R_4 = H$

$$\psi_{T_1} = 0.46(19 \rightarrow 23) + 0.43(20 \rightarrow 23) - 0.76(22 \rightarrow 23)$$

lorsque $R_4 = OH$

$$\psi_{T_1} = 0.45(22 \rightarrow 27) + 0.31(24 \rightarrow 27) + 0.83(26 \rightarrow 27)$$

Dans les deux cas, le transfert de charge $\pi \rightarrow \sigma^*$ a lieu exclusivement vers l'OM antiliante σ_{N_1, N_2}^* (niveau orbitalaire 23 ou 27 selon que $R_4 = H$ ou OH) dans le développement de laquelle le poids des OA de type σ centrées sur N₂ et N₁ est respectivement de 37 et 45%. Pour une ouverture du cycle supérieure à celle du point R, le poids des OA centrées sur N₂ diminue tandis que celui des OA centrées sur N₁ augmente, suggérant d'affecter à N₁ l'électron en provenance du système π .

Lorsque $R_4 = H$ le trou créé dans le système π consécutivement à l'excitation $\pi \rightarrow \sigma^*$ est essentiellement localisé sur le niveau orbitalaire 22 c'est-à-dire sur C₄(29%), N₂(24%) et l'oxygène O₆ du groupement carbonyle (31%), d'où les schémas électroniques limites A, B et C envisageables pour R (Fig. 8).

Lorsque $R_4 = OH$ le trou " π " est essentiellement localisé sur le niveau orbitalaire 26 c'est-à-dire sur C₄(24%), N₂(25%) et à un degré moindre sur l'oxygène du groupement carbonyle (19%) et l'oxygène du substituant hydroxyle (14%), d'où les schémas limites A, B, C et D (Fig. 8) pour R.

Ainsi, quel que soit le substituant R₄, l'intermédiaire réactif R a un net caractère zwitterionique. Dans les deux cas, les formes A et B ont pratiquement le même poids. Lorsque $R_4 = OH$, la forme C intervient à un degré moindre et le poids prépondérant revient alors aux formes A et D prises de façon globale.

La différence de localisation du trou π selon que R₄ = H ou OH pourrait être à l'origine de la différence de réactivité observée; (a) lorsque R₄ = OH, R aurait une structure en chaîne ouverte intermédiaire entre A et D (Fig. 9) dont la solvolysie ionique mènerait au produit (2) présenté dans la première partie; (b) lorsque R₄ = H, il est plus difficile de proposer une structure électronique limite pour R car A, B et C interviennent dans les proportions respectives de 29%, 24% et 31%. Si on optait pour une structure de type A, il faudrait, pour expliquer l'obtention du produit (1) envisager la formation d'un cycle aziridinone (Fig. 10) par attaque nucléophile de l'azote N₁ sur le carbone C₄, puis la rupture de liaison

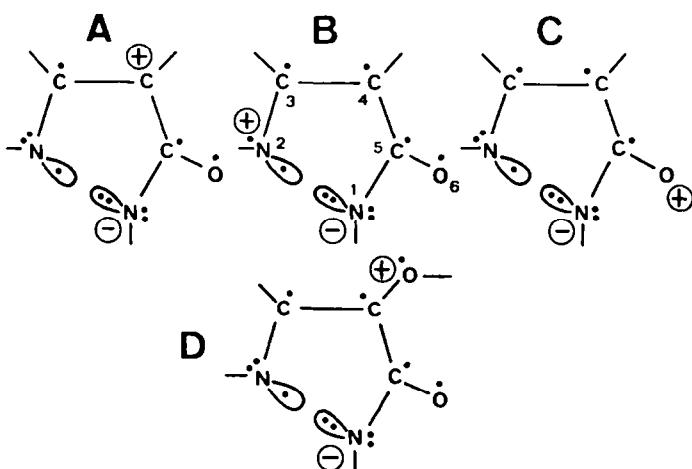
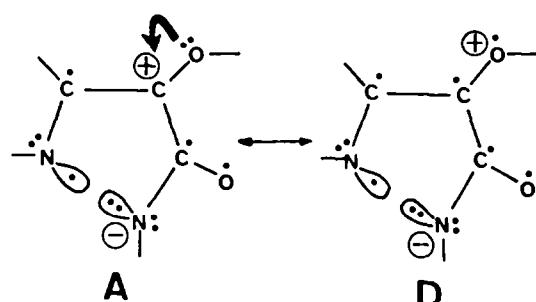


Fig. 8. Schémas électroniques *limites pour l'intermédiaire réactif R.

*On représente seulement les électrons qui interviennent dans la réorganisation. Les électrons σ sont représentés dans un demi lobe. Les électrons π sont représentés par des points.

Fig. 9. Schémas électroniques *limites pour l'intermédiaire réactif R lorsque $R_4 = OH$.

*On représente seulement les électrons qui interviennent dans la réorganisation. Les électrons σ sont représentés dans un demi lobe. Les électrons π sont représentés par des points.

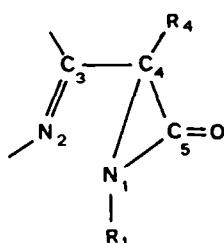


Fig. 10. Aziridinone.

C_4C_5 par solvolysie. Outre le fait qu'elle s'inscrit dans les mécanismes traditionnels de contraction de cycles, cette hypothèse est séduisante car elle constituerait une voie d'obtention d'aziridinones N₁ phénylées qui n'ont à notre connaissance jamais pu être synthétisées.^{15(a)} On sait que les aziridinones sont rapidement ouvertes par des nucléophiles protiques tels que les alcools ou l'eau¹⁵ et qu'il est donc exclu de les isoler dans ces solvants. Par ailleurs, on observe une forte sélectivité en ce qui concerne l'ouverture du cycle aziridinone, notamment en présence d'un agent nucléophile protique ZH: la réaction conduit à des amides secondaires monosubstituées correspondant à une ouverture de la liaison N₁C₄, ceci en contradiction avec la structure du produit 1. Il paraît

donc difficile de retenir l'hypothèse de la formation d'un tel cycle à partir de l'intermédiaire ouvert R; en conséquence il nous semble raisonnable de proposer pour R une structure électronique de type C et un mécanisme d'attaque nucléophile de RO⁻ sur C₅ suivi d'un réarrangement thermique de la chaîne ouverte (Fig. 11).

Notre étude fait donc apparaître qu'un substituant hétéroatomique en C-4 permet de bloquer la structure du premier intermédiaire formé consécutivement à l'absorption d'un photon par la pyrazolone. En ce qui concerne l'antipyrine et les composés apparentés nous retiendrons que ce même intermédiaire ouvert subit un réarrangement thermique excluant la formation d'une aziridinone. Les rendements quantiques mesurés pour les pyrazolones substituées en R₄ par des groupements hétéroatomiques sont 30 fois plus importants que pour les pyrazolones substituées en R₄ par H ou CH₃. Ces différences sont en accord avec la proposition de deux

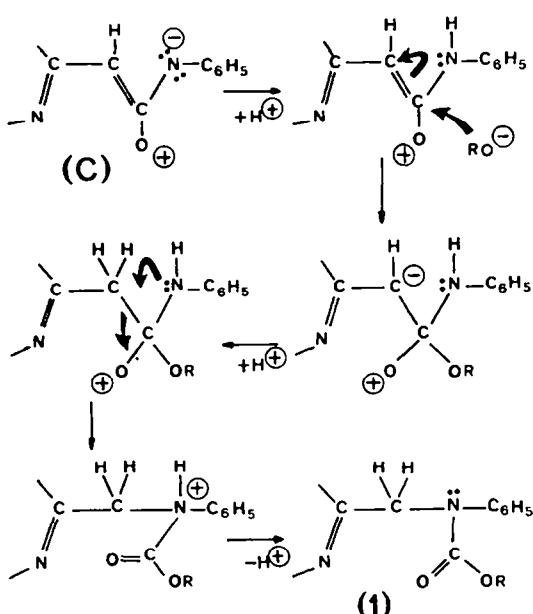


Fig. 11.

mécanismes fondamentalement différents, la solvolysse directe étant assurément plus rapide et plus efficace qu'un mécanisme d'attaque nucléophile suivi d'un réarrangement thermique.

CONCLUSION

La mise au point expérimentale présentée dans la première partie de ce travail complétée dans la deuxième partie par une approche théorique nous a permis d'élaborer puis de conforter un mécanisme pour la transformation photochimique du cycle pyrazolone. Le modèle présenté n'est évidemment pas le seul que l'on puisse envisager mais il présente l'avantage certain d'être simple et de traduire qualitativement les faits expérimentaux.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les spectres IR, UV et RMN ont été respectivement enregistrés sur les appareils Beckman IR 12, Beckman Acta V, Perkin-Elmer R 32.90 MHz. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane pris comme référence interne. Nous remercions le Service de Microanalyse du C.N.R.S. et le Service de Spectrométrie de masse de la SNEA (P) pour leurs déterminations.

Préparation et purification des réactifs

A l'exception de la méthoxy-4 antipyrine qui a été synthétisée par l'équipe du professeur Reisch toutes les autres pyrazolones phényleées sont commercialisées. L'antipyrine, le pyramidon et l'amino-4 antipyrine (produits Merck) sont purifiés par recristallisation dans l'eau ou dans le méthanol. L'hydroxy-4 antipyrine (produit Aldrich) doit être soigneusement purifiée: après l'avoir mise en solution dans l'éther éthylique on fixe les impuretés sur charbon actif. Après filtration et concentration l'hydroxy-4 antipyrine cristallise sous forme d'aiguilles blanches ($F = 176^\circ$).

Les deux pyrazolones non phényleées ont été préparées au laboratoire selon un mode opératoire bien connu.¹⁶ Bien que la purification puisse être réalisée par distillation sous vide, nous avons préféré utiliser la chromatographie sur colonne de Florisil avec comme éluant l'acétone pour la triméthyl pyrazolone et successivement l'acétone puis un mélange acétone-méthanol 6-4 pour la tétraméthyl pyrazolone.

Purification du solvant

Le spectre UV du méthanol Merck Uvasol pour spectroscopie, même dégazé à l'argon "N55", est modifié après irradiation par un rayonnement de longueur d'onde 253.7 mm. La méthode de purification proposée par Mauser¹⁷ permet d'obtenir du méthanol dont l'absorption UV ne se modifie plus sous l'effet d'une irradiation. Nous avons adapté à nos besoins la méthode de purification proposée par Mauser.

Irradiation photochimiques

(a) *Étude qualitative et tracé des différences d'extinction.* Irradiation dans des courbes en quartz pour spectrophotométrie UV de 1 cm de parcours optique par des lampes à basse pression de vapeur de mercure (R.P.R. 2337 ou R.P.R. 3000). Les solutions sont saturées en azote. L'évolution est suivie par spectrophotométrie UV.

(b) *Étude préparative:* les réactions photochimiques ont été effectuées dans des réacteurs en quartz, à double paroi refroidante (T de $15\text{--}20^\circ$); les lampes utilisées sont éventuellement équipées d'un filtre en pyrex si nécessaire. Le dégazage est continu et assuré par un courant d'azote. Les réactions sont suivies par UV, CCM (gel de silice 60 Merck; révélation à l'iode) et par RMN.

Irradiation de l'antipyrine

100 ml de solution d'antipyrine dans du méthanol ou de l'éthanol absolu (4×10^{-2} M) ont été exposés aux rayons d'une lampe à haute pression de vapeur de mercure (SP 500 W Philips)

pendant 45 min. Le solvant est ensuite évaporé sous vide à 20° .

(a) Le résidu dissous dans CDCl_3 est analysé en RMN. Outre de l'antipyrine on identifie un produit de structure 1: 1.75 (S, 3H, $\text{C}-\text{CH}_3$); 3.05 (S, 3H, N-CH₃); 3.65 (S, 3H, O-CH₃); 4.38 (S, 2H, CH₂); 7.29 (m, 5H aromatiques, C_6H_5) lorsque le solvant utilisé est le méthanol. Si le solvant est l'éthanol: 1.20 (t, 3H, OC-CH₃); 1.75 (S, 3H, C-CH₃); 3.05 (S, 3H, N-CH₃); 4.17 (q, 2H, O-CH₂C); 4.37 (S, 2H, CH₂); 7.29 (m, 5H aromatiques).

(b) Le résidu d'évaporation (~100 mg) dissous dans le minimum d'éluant benzène-éther éthylique 9:1 est chromatographié sur gel de silice 60 Merck. On recueille le produit de structure 1'. RMN (CDCl_3): 2.12 (S, 3H, C-CH₃); 4.39 (S, 2H, CH₂); 7.29 (m, 5H aromatiques, C_6H_5) et soit 3.67 (S, 3H, O-CH₃) si le solvant d'irradiation est le méthanol soit 1.20 (t, 3H, OC-CH₃) et 4.17 (q, 2H, O-CH₂C) si le solvant est l'éthanol. IR (CCl_4): 1715 (C=O) et 1747 (C=O) ou 1708 (C=O) et 1744 (C=O).

250 ml de solution aqueuse d'antipyrine (1.5 10^{-2} M) ont été exposés dans un réacteur Rayonet RPR 100 aux rayons de 12 lampes RPR 2337, pendant 3 h. Le volume est ensuite réduit et extrait au sulfure de carbone. La phase organique qui contient le produit majoritaire de la photolyse est évaporée sous vide. Le résidu dissous dans le minimum d'éluant benzène-éther 9:1 est chromatographié sur colonne de gel de silice 60 Merck. On recueille le produit de structure 1''. RMN (CDCl_3): 2.12 (S, 3H, C-CH₃); 3.90 (S, 2H, CH₂); 6.5 < δ < 7 (m, 5H aromatiques, C_6H_5); 9.35 (S, 1H échangeable, NH). IR (CS_2): 3353 (N-H); 1728 (C=O).

Irradiation de la triméthyl et de la tétraméthyl pyrazolone

100 ml de solution de triméthyl ou de tétraméthyl pyrazolone dans du méthanol absolu (10^{-2} M) sont exposés dans un réacteur Rayonet RPR 100 aux rayons de 16 lampes RPR 2337 pendant 19 h. Le solvant est ensuite évaporé sous vide à 20° .

(a) Le résidu dissous dans CDCl_3 est analysé en RMN. Outre la pyrazolone non détruite on trouve le produit de structure (1): 1.79 (S, 3H, C-CH₃); 2.88 (S, 3H, N-CH₃); 3.15 (S, 3H, C=N-CH₃); 3.73 (S, 3H, O-CH₃) et soit 4.00 (S, 2H, CH₂) pour la triméthyl pyrazolone soit 1.47 (d, 3H, H-C-CH₃) et 4.59 (q, 1H, H-C-CH₃) pour la tétraméthyl pyrazolone.

(b) Le résidu d'évaporation (~100 mg) dissous dans le minimum d'éluant éther éthylique-benzène 9:1 est chromatographié sur gel de silice 60 Merck. On recueille le produit de structure 1'. RMN (CDCl_3): 2.13 (S, 3H, C-CH₃); 2.94 (S, 3H, N-CH₃); 3.73 (S, 3H, O-CH₃) et soit 4.09 (S, 2H, CH₂) pour la triméthyl pyrazolone soit 1.47 (d, 3H, H-C-CH₃) et 4.59 (q, 1H, H-C-CH₃) pour la tétraméthyl pyrazolone. IR (CCl_4): 1712 (C=O) et 1712 (C=O) 1730 (épaulement). SM: M^+ 145, *m/e* 102 (M-CH₃, CO), 59 (CH₃OCO), 58 (CH₃CO-CH₂), 43 (CH₃CO).

Irradiation de la diméthylamino-4 pyrazolone (pyramidon) et de l'amino-4 pyrazolone

(a) *Irradiation dans le méthanol absolu.* 150 ml de solution méthanolique 4×10^{-2} M de l'un ou l'autre produit sont exposés pendant 25 min au rayonnement > 280 nm d'une lampe SP 500 W Philips (avec filtre Pyrex). La solution est évaporée sous vide à 20° . Le résidu dissous dans CDCl_3 est analysé en RMN: toute la pyrazolone est détruite; on obtient le spectre d'un seul produit de structure 2: 1.88 (S, 3H, C-CH₃); 3.25 (S, 3H, N-CH₃); 3.31 (S, 3H, O-CH₃); 7 < δ < 8 (m, 5H aromatiques, C_6H_5); 9.05 (S, 1H échangeable, NH) et soit 2.43 (S, 6H, N(CH₃)₂) dans le cas du pyramidon, soit 2.17 (S, 2H échangeables, NH₂). Dans le cas du pyramidon nous sommes parvenus à réaliser à 20° un spectre de masse du produit de photolyse: M^+ 263, *m/e* 232 (M-OCH₃), 219 (M-N(CH₃)₂), 207 (M-CH₃ NC-CH₃), 143 (M-C₆H₅ NH CO). IR (CCl_4): 3401 (N-H), 1693 (C=O).

(b) *Irradiation dans l'eau.* 500 ml de solution 3–10⁻² M sont exposés pendant 2 h 30 min au rayonnement de 16 lampes RPR 2337. En fin d'irradiation le volume est réduit à 100 ml puis extrait cinq fois au chloroforme.

La phase aqueuse est évaporée à sec; le résidu est dissous dans 50 ml de méthanol auxquels on ajoute 150 ml de benzène; par réduction du volume à 50 ml environ tout le méthanol est éliminé. Cette solution limpide est refroidie à -10° ; un produit blanc à l'aspect floconneux précipite; c'est le produit 4.

La phase organique qui contient le pyramidon n'ayant pas réagi est chromatographiée, après réduction de volume, sur gel de silice 60 Merck (éluant: éther éthylique). Les fractions recueillies sont évaporées au minimum de solvant; à basse température un produit blanc cristallisé: c'est le produit 3.

Produit 3 F: 108°C. Solubilité: très soluble dans CHCl_3 et ROH , peu soluble dans l'eau et l'éther éthylique. Analyse élémentaire: C, 59.4, H, 6.2, N, 13, O, 21.4%. SM: M^+ 222. Formule brute $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$. RMN (CDCl_3): 1.68 (S, 3H, C-CH₃); 2.85 (S, 3H, N-CH₃); 5.11 (S, 1H échangeable, C-OH); 7 < δ < 7.7 (m, 6H, 5H aromatiques + 1H échangeable, C₆H₅, NHMe), 9.34 (S, 1H échangeable, NH C₆H₅).

IR (CCl_4): 3432, 3382 (OH, NH) 1696 + épaulement (C=O). Produit 4, F: décomposition par chauffage-Solubilité: très soluble en solution aqueuse basique, peu soluble dans l'eau et ROH , très peu soluble dans les solvants organiques. Analyse élémentaire: C, 60.8, H, 6.2%, N, 11.4, O, 21.6%. SM: M^+ apparent 178. Perte probable de CO₂: m/e 44 important des l'injection. RMN ($\text{NaOD} + \text{D}_2\text{O}$): 2.00 (S, 3H, C-CH₃); 2.8 (S, 3H, N-CH₃).

Par fusion rapide de 4 à 160° on obtient uniquement le produit décarboxylé (contrôle CCMA). RMN (CDCl_3): 1.33 (d, 3H, CH₃), 1.61 (S, 1H échangeable, NHCH₃), 2.39 (S, 3H, NHCH₃); 3.10 (q, 1H, CH-CH₃) 7 < δ < 7.7 (m, 5H aromatiques, C₆H₅); 9.36 (S, 1H échangeable, NH C₆H₅). IR (CCl_4): 3323 (NH) 1701 (C=O).

Irradiation de l'hydroxy-4 antipyrine

100 ml de solution d'hydroxy-4 antipyrine dans du méthanol absolu (10^{-2} M) sont exposés au rayonnement d'une lampe SP 500 W Philips pendant 5 min. La solution irradiée est évaporée sous vide à 20°. Dans le résidu brut analysé en RMN ou après passage de ce résidu sur gel de silice 60 Merck (éluant benzène-éther éthylique 2/3-1/3) on identifie le produit majoritaire de la photolyse à savoir le produit de structure 2.

SM: M^+ 236, m/e 205 (M-O CH₃), 177 (M-COO CH₃), 120 (C₆H₅ NH CO). RMN (CDCl_3): 1.59 (S, 3H, C-CH₃), 2.06 (S, 1H échangeable, NH CH₃) 2.36 (S, 3H, N-CH₃), 3.73 (S, 3H, O CH₃), 7 < δ < 7.6 (m, 5H aromatiques, C₆H₅), 9.28 (S, 1H échangeable, NH C₆H₅). IR (CHCl_3): 3338 + épaulement (NH), 1625 et 1740 (C=O).

Irradiation de la méthoxy-4 antipyrine

100 ml de solution de méthoxy-4 antipyrine dans du méthanol absolu ($4.2 \cdot 10^{-3}$ M) sont exposés au rayonnement de 16 lampes RPR 2537 pendant 17 min. La solution irradiée est évaporée sous vide à 20°.

(a) Le résidu dissous dans CDCl_3 est analysé en RMN. Comme attendu la substitution du groupement OH par OCH₃ permet de bloquer la structure 2. RMN (CDCl_3): 2.02 (S, 3H, C-CH₃), 3.23 (S, 3H, N-CH₃), 3.31 (S, 6H, 2(O CH₃)), 7 < δ < 8 (m, 5H aromatiques, C₆H₅), 8.84 (S, 1H échangeable, NH-C₆H₅).

(b) Le résidu dissous dans le minimum d'éluant benzène-méthanol 9.5-0.5 est chromatographié sur gel de silice 60 Merck. on recueille le produit de structure 6. SM: M^+ 237, m/e 194

(M-CH₃ CO), 145 + H⁺ (M-C₆H₅ NH), 120 (C₆H₅ NH CO). Le pic de masse est obtenu par ionisation de champ; le composé se fragmente en m/e = 43 et 194 sous l'effet du bombardement électronique avant d'arriver dans l'analyseur. RMN (CDCl_3): 2.34 (S, 3H, C-CH₃), 3.31 (S, 6H, 2(O CH₃)), 7 < δ < 8 (m, 5H aromatiques, C₆H₅), 8.55 (S, 1H échangeable, NH C₆H₅). IR (CCl_4): 3400 (N-H), 1708 et 1737 (C=O).

BIBLIOGRAPHIE

- ^{1a}J. Reisch, *Bull. Chim. Thérap.* 335 (1966); ^bJ. Reisch et A. Fitzek, *Tetrahedron Letters*, 4513 (1967); ^cJ. Reisch et A. Fitzek, *Ibid.* 271 (1969); ^dJ. Reisch et W. Ossenkopf, *Pharmazeutische Zeitung* 40, 1472 (1971); ^eJ. Reisch, *Gyogyszerészeti* 19, 81 (1975); ^fJ. Triebel, *Dissertation* Münster, Allemagne (1975); ^gM. Abdel-Khalek, *Dissertation* Münster, Allemagne (1980).
- ²S. N. Ege, *J. Chem. Soc. (C)* 2624 (1969).
- ^{3a}Cao Manh Tin, *Thèse* Pau, France (1974); ^bH. Cardy, *Thèse* Pau, France (1975); ^cF. Moustapha, *Thèse* Pau, France (1978).
- ⁴J. Elguero, R. Jacquier, G. Tarrago, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 10, 3772 (1967).
- ⁵H. Mauser, *Z. Naturforsch. B*, 23B, 1021 (1968).
- ⁶P. Sykes, *A Guidebook to Mechanism in Organic Chemistry*, 2nd Edn, p. 180. Longmans, London (1967).
- ⁷H. Cardy et E. Poquet, *J. Chim. Phys.* (soumis à publication). Le déplacement hypsochrome de la bande π , π^* en solvant protique ne s'explique que si l'on adopte pour le cycle pyrazolone une conformation croisée et des atomes d'azote quaternarisés.
- ⁸L. Salem, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 3486 (1974).
- ⁹B. Bigot, A. Sevin et A. Devaquet, *Ibid.* 100, 2639 (1978); ^bB. Bigot, A. Sevin et A. Devaquet, *Ibid.* 101, 1095 (1979); ^cE. Poquet, A. Dargelos et M. Chaillet, *Tetrahedron* 32, 1729 (1976).
- ¹⁰W. J. Hehre, W. A. Lathan, R. Ditchfield, M. D. Newton et J. A. Pople, Program 236, *Quantum Chemistry Program Exchange*, Indiana University, Bloomington, Indiana.
- ^{11a}J. A. Pople, D. P. Santry et G. A. Segal, *J. Chem. Phys.* 43, S129 (1965); ^bJ. A. Pople, D. P. Santry et G. A. Segal, *Ibid.* 43, S136 (1965); ^cJ. A. Pople et G. A. Segal, *Ibid.* 44, 3289 (1966).
- ¹²P. J. Derrick, L. Åsbrink, O. Edqvist, B. O. Jonsson et E. Linkholm, *Int. J. Mass Spect. and Ion Phys.* 6, 191 (1971).
- ¹³Y. Kobayashi, *Bull. Chem. Soc. Japan* 46, 3467 (1973).
- ¹⁴E. Oliveros, M. Rivière, J. P. Malrieu et Ch. Teichtel, *J. Am. Chem. Soc.* 101, 318 (1979).
- ^{15a}V. I. Lengyel et J. C. Sheehan, *Angew. Chem.* 80, 27 (1968); ^bG. L'Abbe, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 5, 1127 (1975); ^cJ. C. Sheehan et J. H. Beeson, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 367 (1967); ^dJ. C. Sheehan et I. Lengyel, *Ibid.* 86, 1356 (1964).
- ¹⁶K. Auwers et H. Niemeyer, *J. Prakt. Chem.* 110, 189 (1925).
- ^{17a}H. Mauser et V. Bihl, *Z. Naturforsch.* 24B, 643 (1969); ^bH. Mauser et G. Gauglitz, *Z. Phys. Chem.* 69, 258 (1970).
- ¹⁸J. G. Calvert et J. N. Pitts, *Photochemistry*, p. 783. Wiley, New York (1966).