

## ETUDES PAR RMN EN SERIE HETEROCYCLIQUE—III\* NON-EQUIVALENCE MAGNETIQUE ET INVERSION DE L'AZOTE DANS UNE SERIE D'HETEROCYCLES PENTAGONAUX DIAZOTES, PYRAZOLINES-2 ET 3, PYRAZOLIDINES ET PYRAZOLIDONES

J. ELGUERO, C. MARZIN et D. TIZANÉ

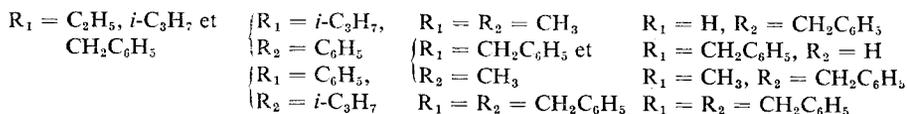
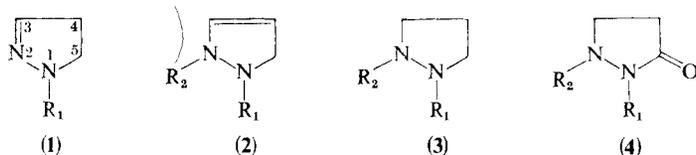
Laboratoire de synthèse et d'étude physicochimique d'hétérocycles azotés, Faculté  
des Sciences de Montpellier, Place E. Bataillon, 34-Montpellier, France

(Received 5 May 1969)

**Abstract**—The non-equivalence of ethyl, benzyl and isopropyl groups fixed on nitrogen atoms in 2- and 3-pyrazolines, pyrazolidines and pyrazolidones depends on the asymmetry existing in the molecule. The asymmetric centres are either a ring carbon atom, a quaternary nitrogen atom (protonation, quaternarization) or a tertiary nitrogen atom (slow nitrogen inversion). The nitrogen inversion process was observed only in the case of pyrazolidines (possibility of inversion at the two adjacent nitrogens) and of pyrazolidones (inversion of the 'non-amidic' nitrogen). The inversion is temperature-dependent and is affected by substituents.

**Résumé**—La non-équivalence de groupements éthyle, benzyle et isopropyle fixés sur les azotes de pyrazolines-2 et 3, de pyrazolidines et de pyrazolidones est fonction de l'asymétrie existant dans la molécule. Celle-ci peut provenir soit d'un carbone du cycle, soit de l'un des azotes rendu asymétrique par protonation, quaternarisation ou simplement par ralentissement de son inversion. Ce dernier phénomène n'a été observé que dans le cas des pyrazolidines (possibilité d'inversion de deux azotes adjacents) et des pyrazolidones (inversion de l'azote non amidique): il est fonction des substitutions et des variations de température.

CETTE étude est axée sur le comportement en RMN de groupements  $R_1$  et  $R_2$  appartenant à des molécules des quatre types suivants: pyrazolines-2 (1), pyrazolines-3 (2), pyrazolidines (3) et pyrazolidones (4):



Nous avons examiné dans quels cas les deux groupements  $X_A$  et  $X_B$  de  $R_1$  ou  $R_2$  ( $R = -CX_A X_B Y$ ) sont diastéréotopiques, conditions nécessaire pour qu'ils soient non équivalents (anisochrones).<sup>1,2</sup> Des groupements diastéréotopiques sont mis en évidence par des considérations de symétrie: pour simplifier, on peut dire que  $X_A$  et  $X_B$  seront diastéréotopiques si, du point de vue du groupement  $-CX_A X_B Y$  le reste de la molécule paraît chirale, soit par la présence d'un centre asymétrique, soit par suite d'une dissymétrie moléculaire.<sup>3,4</sup>

\* Publications précédentes dans cette série: références 41 et 50.

Mais certaines conditions doivent être remplies pour que l'anisochronie des groupements diastéréotopiques  $X_A$  et  $X_B$  soit observable: il faut qu'il n'y ait, au sein de la molécule, aucun mouvement rapide par rapport au temps de réorientation du spin; or ce phénomène se produit dans les molécules de la présente publication: en effet, en plus des mouvements conformationnels, nous devons envisager l'inversion des azotes  $sp^3$  se produisant par l'intermédiaire d'une étape planaire. Si cette inversion est rapide, comme c'est généralement le cas, elle revient à une opération de symétrie, car par inversion le groupement  $X_A$  d'un invertomère a le même environnement que le groupement  $X_B$  de l'autre invertomère: dans le Schéma 1 nous n'avons représenté que les deux invertomères de l'un des trois conformères décalés d'une molécule du type  $RR'N-CX_AX_B Y$ , car il en serait de même pour les deux autres conformères favorisés.

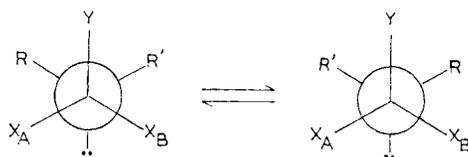


SCHÉMA 1

Cependant dans trois cas\* l'anisochronie des deux groupements  $X_A$  et  $X_B$  peut être observée:

*Présence d'une asymétrie.* Si les groupements R et R' représentent une entité moléculaire asymétrique<sup>4,5</sup> ou si l'un des substituants R ou R' contient un carbone asymétrique: alors quelle que soit la vitesse d'inversion, les groupements  $X_A$  et  $X_B$  seront diastéréotopiques car ils n'ont jamais le même environnement: voir par exemple le Schéma 2 où sont représentés les six conformères et invertomères les plus stables de la N-éthyl tétraméthyl-3,4,4,5 pyrazoline-2. Ceci est valable aussi bien pour

les amines acycliques du type  $C_6H_5-CH_2-N-C^*$  étudiées par Sidall<sup>6</sup> que pour les amines cycliques<sup>7,8</sup> comme c'est notre cas ici, alors que Jones et Young<sup>9</sup> pensaient qu'une structure cyclique était nécessaire à l'observation de la non-équivalence.

L'anisochronie observée peut alors avoir deux causes:

- (a) les différentes populations des conformères possibles, à l'extrême un seul isomère pouvant être privilégié.
- (b) la diastéréométrie intrinsèque qui peut exister seule si tous les conformères sont également peuplés.<sup>10</sup>

*Ralentissement de l'inversion de l'azote.* La non-équivalence pourra aussi être observée, si la vitesse d'inversion est suffisamment ralentie par rapport au temps de transition entre les états d'énergie magnétique. Pendant le temps de vie au cours duquel l'azote est pyramidal, il devient asymétrique si R est différent de R' (Schéma 1), ce qui est le cas de toutes les molécules étudiées ici. Le ralentissement de l'inversion d'un azote, dû à une augmentation de la barrière d'inversion peut avoir plusieurs causes: (a) un abaissement de la température au cours de l'observation du phénomène.

\* Il faut évidemment que la différence de déplacements chimiques entre  $X_A$  et  $X_B$  soit suffisamment élevée pour qu'une observation soit possible.

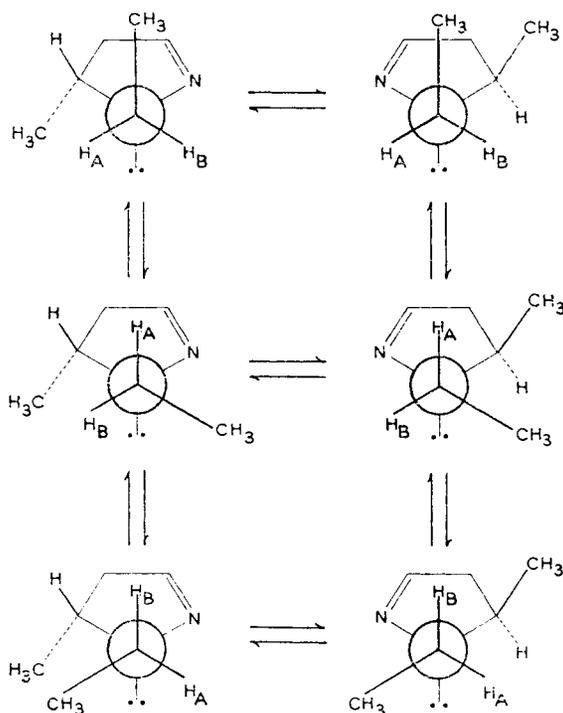


SCHÉMA 2. Représentation des conformères et invertomères à envisager pour une *N*-éthyl pyrazoline-2 monosubstituée en position 5.

(b) une déstabilisation de l'étape planaire:

—par des effets stériques dans l'état plan.<sup>11,12</sup>

—par des effets électrostatiques ou de répulsion électronique lorsque l'azote est adjacent à un atome portant des doublets libres: un soufre,<sup>13a,16</sup> un oxygène,<sup>17,18</sup> un halogène<sup>19,20,21</sup> et enfin un autre atome d'azote.<sup>22,23</sup> Pour les systèmes cycliques où les deux hétéroatomes sont inclus dans un cycle il y a aussi ralentissement de l'inversion pour les mêmes raisons: il a été étudié le cas des oxaziridines et diaziridines,<sup>21,24</sup> des isoxazolidines et tetrahydro-1,2 oxazirines,<sup>25</sup> des dérivés mono et bicycliques de l'hydrazine.<sup>26a,29</sup>

—par des effets de conjugaison si l'azote porte un substituant électronégatif qui augmente le caractère *s* du doublet de l'azote et donc accroît l'énergie de l'état de transition puisque l'origine de la barrière d'inversion est le transfert électronique  $2s \rightarrow 2p$ .<sup>30,31</sup>

—par effets de solvant: en effet, il peut y avoir formation de liaisons hydrogène entre le solvant et le doublet libre de l'azote bloquant celui-ci à l'état pyramidal.<sup>28,32a,35</sup>

*Blocage de l'inversion de l'azote.* Enfin, la non-équivalence sera observable si l'inversion de l'azote est bloquée, par protonation ou quaternarisation: l'azote est alors asymétrique. Ceci a été observé pour les benzylamines protonées<sup>36,37</sup> et pour des amines cycliques quaternarisées.<sup>7,38</sup>

Dans le cas d'une protonation, une condition supplémentaire est nécessaire pour que la non-équivalence soit observable: il faut opérer en milieu acide fort afin que

l'échange protonique soit suffisamment ralenti pour que l'azote ne puisse pas s'inverser pendant le temps où il se trouve sous forme amine.

Dans cette publication, nous n'aurons à considérer que des molécules possédant deux azotes adjacents, l'un étant  $sp^3$ , l'autre  $sp^3$  ou  $sp^2$ . Nous serons amenés à envisager l'intervention de ces différents phénomènes pour expliquer les résultats obtenus pour les quatre types de molécules étudiées.

### Pyrazolines-2

Les pyrazolines-2 (**1**) possèdent un azote  $sp^3$  en 1 et un azote  $sp^2$  dont le doublet se trouve dans le plan du cycle et selon la bissectrice extérieure de l'angle  $C_3=N_2-N_1$ ; donc à l'état de transition plan, il n'y a pas d'interaction entre les doublets de l'azote, ce qui peut expliquer la vitesse d'inversion rapide au niveau de l'azote en 1, qui n'a pu encore être ralenti à froid.\* De plus le fait que le doublet de l'azote en 1 puisse se conjuguer avec la liaison  $C_3=N_2$ ,<sup>39</sup> lui confère un certain caractère  $sp^2$  tendant à stabiliser l'état plan et à augmenter la vitesse d'inversion.

Dans le Tableau 1 sont rassemblés les résultats obtenus dans l'étude des pyrazolines-2†: les produits **5** à **10** montrent une anisochronie des groupements  $X_A$  et  $X_B$  des substituants (éthyle, benzyle, isopropyle) fixés en 1.

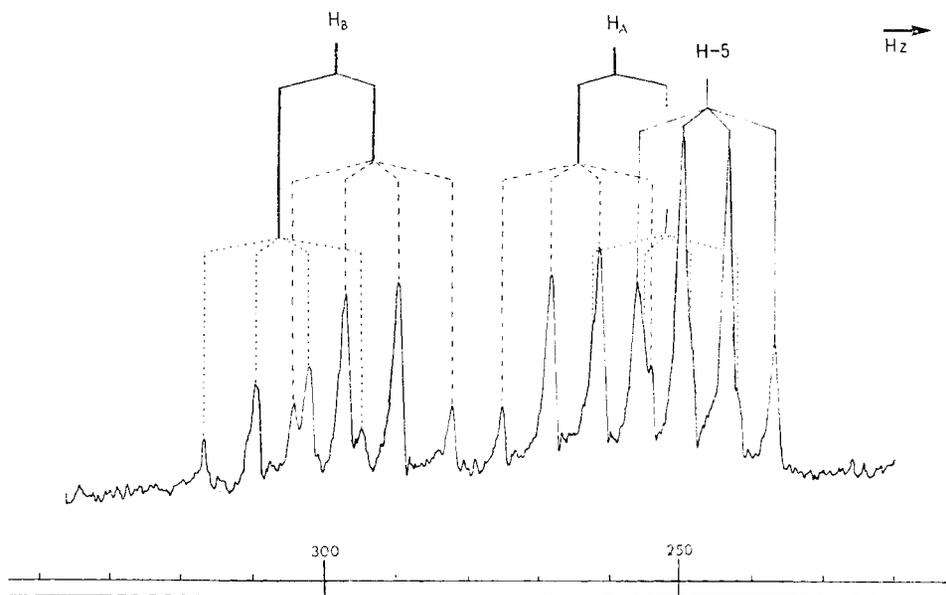
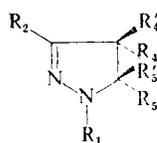


FIG 1. Région des protons méthyléniques du spectre RMN à 100 MHz dans le  $CDCl_3$  de l'éthyl-1 tétraméthyl-3,4,4,5 pyrazoline-2 (**1**).

\* En étudiant le perchlorate de tétraméthyl-1,2,4,4 pyrazolinium-2,<sup>60</sup> nous pensions ralentir la vitesse d'inversion de l'azote en 1, par rapport aux pyrazolines-2, à cause de l'introduction d'une gêne stérique des deux méthyles dans l'étape planaire. Mais par abaissement de la température jusqu'à  $-90^\circ C$  nous n'avons observé aucune évolution du pic unique des méthyles en 4 ou du système  $A_2$  des protons en 5.

† La valeur de  $\Delta\nu$  en Hz dépendant de l'appareil, les valeurs données dans cette publication correspondent à des mesures effectuées à 60 MHz sauf avis contraire.

TABLEAU 1. SPECTRES RMN à 60 MHz DE PYRAZOLINES-2 (1)\*



		R <sub>1</sub>				R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>4</sub> '	R <sub>5</sub>	R <sub>5</sub> '
		$\delta_A$	$\delta_B$	$\Delta\nu_{\text{Hz}}$	$J_{AB}$					
(5)†	CDCl <sub>3</sub>	2,58	2,97	23,4	12,6	1,81	1	0,84	2,50	1,06
									$J = 6,2$	
(6)	CDCl <sub>3</sub>	0,95	1,05	6,0		1,82	1,03	0,85	2,75	1,30
										$J = 6,6$
	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	0,91	0,98	4,2		1,68	0,80	0,72	2,65	1,46
										$J = 6,5$
	Acétone-d <sub>6</sub>	0,89	1,02	7,8		1,75	1,02	0,78	2,72	1,24
										$J = 6,6$
(7)	CDCl <sub>3</sub>	4,02	4,12	5,8	14,1	1,80	0,95	0,85	2,52	0,98
									$J = 6,4$	
	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	4,04	4,16	7,2	14,1	1,64	0,69		2,39	0,85
									$J = 6,4$	
	Acétone-d <sub>6</sub>	3,92	4,11	11,4	14,4	1,74	0,96	0,83	2,48	1,01
									$J = 6,5$	
(8)	CDCl <sub>3</sub>	3,82	4,18	21,8	14,1	1,93			4,06	
									$J + J' = 23,5\ddagger$	
	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	3,79	4,26	28,2	14,0	1,63			3,91	
									$J + J' = 23,7$	
	Acétone-d <sub>6</sub>	3,72	4,05	19,8	14,0	1,83			4,05	
									$J + J' = 23,8$	
	DMSO-d <sub>6</sub>	3,68	3,96	16,8	14,0	1,83			4,05	
									$J + J' = 23,4$	
	CF <sub>3</sub> COOH	4,61	4,75	8,4	13,5	2,34			5,09	
									$J + J' = 16,1$	
(9)	CDCl <sub>3</sub>	4,15	4,29	8,6	13,5	1,73				
	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	4,21	4,31	6,3	13,5	1,64				
	Acétone-d <sub>6</sub>	4,18	4,18	<2		1,67				
	DMSO-d <sub>6</sub>	4,15	4,15	<2		1,69				
(10)	CDCl <sub>3</sub>	3,98	4,21	15,1	13	6,45		1,04		
								$J = 6,2$		
	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	4,03	4,32	17,5	13,3	6,38		0,73		
								$J = 6,1$		
	Acétone-d <sub>6</sub>	3,99	4,18	11,7	13	6,56		1,02		
								$J = 6,3$		
	CDCl <sub>3</sub>	4,04	0			1,16		1,09	2,55	
(11)						$J = 6,6$				
	Acétone-d <sub>6</sub>	4,04	0			1,10		1,05	2,54	
						$J = 6,8$				
	DMSO-d <sub>6</sub>	4,03	0			1,11		1,05	2,58	
						$J = 7,0$				

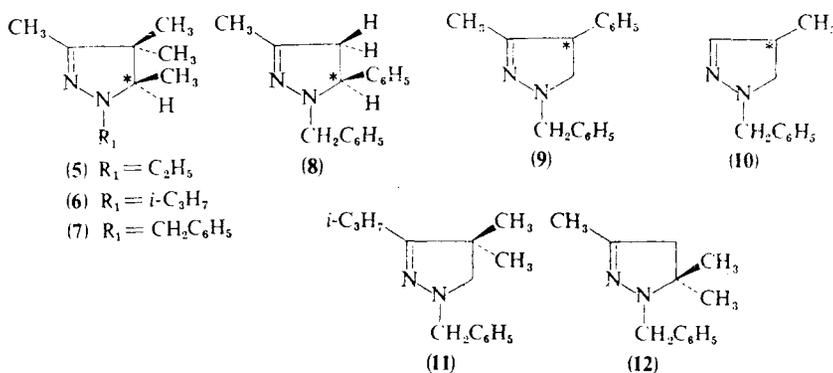
Tableau 1 (continued)

(12)	CDCl <sub>3</sub>	3,88	0	1,81	2,32	1,10
------	-------------------	------	---	------	------	------

\* Les déplacements chimiques sont donnés en  $\delta$  et les constantes de couplage en Hz.

† Ce spectre a été enregistré à 100 MHz mais la valeur de  $\Delta\nu$  est ramenée à 60 MHz pour faciliter la comparaison.

§  $J = J(R_4 - R_5)$ ,  $J' = J(R_4' - R_5)$ .



Si le système AB d'une pyrazoline *N*-benzylée et les deux doublets dûs aux méthyles isopropyliques sont très facilement observables, il n'en est plus de même pour les protons anisochrones d'un éthyle qui sont la partie AB d'un système ABX<sub>3</sub> et donnent donc quatre quartets: dans le cas de la pyrazoline **5** nous n'avons pu observer ces quartets qu'à 100 MHz (Fig. 1).

Comme on pouvait s'y attendre, les pyrazolines **11** et **12** ne présentent pas de non-équivalence pour les protons benzylés, même à  $-100^\circ\text{C}$  dans l'acétone- $d_6$ .

Le degré d'anisochronie des protons méthyléniques de la pyrazoline **5** est beaucoup plus élevé que celui de la pyrazoline **7** malgré des substituants identiques sur le cycle. La non-équivalence observée pour ces deux pyrazolines provient du carbone asymétrique en position 5, mais ce qui les différencie, ce sont les pourcentages différents de rotamères et d'invertomères. En effet, l'encombrement du groupement benzyle supérieur à celui de l'éthyle, défavorise les invertomères où le phényle se trouve du même côté que le méthyle en 5 par rapport au plan du cycle, alors que pour la *N*-éthylpyrazoline les six invertomères et conformères peuvent être envisagés (Schéma 2), leurs poids respectifs étant difficilement appréciables.

Comme pour la *N*-benzylpyrazoline (**7**), tous les conformères et invertomères de la *N*-isopropylpyrazoline (**6**) ne peuvent exister à cause de la gêne stérique apportée par le méthyle en 5; la comparaison avec les autres pyrazolines de la série est rendue difficile à cause des populations certainement différentes de conformères; de plus, l'anisochronie de deux protons méthyléniques n'est pas comparable à celle des méthyle isopropyliques à cause de la liaison supplémentaire éloignant le centre asymétrique et de l'effet moyennant des méthyles.

La plus grande anisochronie observée pour la pyrazoline **8** par rapport à **7** provient évidemment de l'anisotropie magnétique importante introduite par le phényle

en position 5, placé perpendiculairement au plan de la pyrazoline<sup>40</sup> qui blinde l'un des protons et déblinde l'autre.

Par contre, la comparaison de la non-équivalence présentée par les pyrazolines **9** et **10** est plus difficilement explicable: le  $\Delta\nu$  est beaucoup plus important pour la seconde, bien que les populations de conformères soient très proches (en effet, il n'y a pas de substituant en 5 et celui en position 4 est trop éloigné pour avoir une influence importante); le méthyle en 4 de la pyrazoline **10** a un effet négligeable sur les deux protons benzyliques (le calcul de l'anisotropie apportée par le méthyle a été fait grâce aux tables dressées par Elguero, Fruchier et Gil<sup>41</sup>), alors que l'étude des modèles laisserait prévoir un effet de déblindage du phényle en 4 perpendiculaire au plan de la pyrazoline,<sup>40</sup> sur les protons benzyliques du composé **9** (le calcul de l'effet du courant de cycle a été fait grâce aux tables de Bovey et Johnson<sup>42</sup>). En fait, on observe le déplacement vers les champs faibles d'un seul proton: cette différence peut provenir soit d'une position non perpendiculaire du phényle en 4, soit de l'orientation du phényle benzylique fonction du conformère envisagé. Tous ces facteurs ajoutés à la méconnaissance de l'influence de chacune des parties de la molécule, du nombre de conformères présents et de la difficulté d'évaluer leur probabilité de présence, rendent aléatoire une attribution des protons anisochrones aux signaux observés.

Les variations du degré d'anisochronie des groupements observés sont difficilement reliables aux changements de solvant: on admet généralement que celui-ci varie en sens inverse de la constante diélectrique du solvant et ceci, par une variation de l'équilibre conformationnel,<sup>43</sup> mais dans notre cas la molécule de pyrazoline est trop complexe pour qu'une telle loi puisse s'appliquer.

*Protonation et quaternarisation des pyrazolines-2.* La protonation et la quaternarisation des pyrazolines se font sur l'azote en 1.<sup>44,45</sup> Leur effet a déjà été étudié sur les substituants et les protons cycliques mais nous avons pensé qu'il serait intéressant de l'observer sur la *N*-substitution.

Dans le cas de la *N*-benzyltriméthyl-3,5,5 pyrazoline (**12**), nous avons observé dans l'acide sulfurique ( $d = 1,83$ ), malgré la viscosité de la solution, un dédoublement des méthyles géminés, un affinement du méthyle en 3 par suppression du couplage avec les protons en 4<sup>46</sup> et enfin un très fort élargissement des protons benzyliques correspondant à un système AB mal résolu. Par protonation la molécule doit acquérir la conformation **13**: les deux autres envisageables habituellement sont ici nettement défavorisées par la présence du gem-diméthyle en 5 (Schéma 3). La connaissance de la constante de couplage  $^3J$  de la séquence  $\text{H}-\overset{+}{\text{N}}-\text{C}-\text{H}$  (généralement visible à pH faible<sup>47</sup>) aurait permis de confirmer cette hypothèse; malheureusement dans le cas des pyrazolines protonées cette constante n'est pas observable.<sup>44</sup>

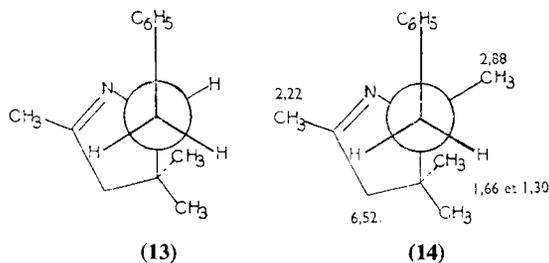


SCHÉMA 3

Dans le cas de l'iodobenzylate de la tétraméthyl-1,3,5,5 pyrazoline-2 (**14**), on observe des effets identiques à ceux de la protonation sur les substituants du cycle, mais le système AB des protons benzyliques est alors bien résolu et possède un  $\Delta\nu$  de 8,7 Hz. La molécule quaternarisée doit posséder la même conformation (Schéma 3) que la pyrazoline protonée: ceci est confirmé par le fait que le phényle dans le produit **14** différencie peu les méthyles en 5 et pas du tout les deux protons méthyléniques en 4, montrant qu'il en est assez éloigné.

Dans le cas de cette pyrazoline s'est posé le problème de l'attribution des signaux à  $\delta$  2,88 et 2,22 (Schéma 3) aux méthyles en 1 ou 3, car a priori, on ne peut prévoir les effets de la charge positive sur l'azote et du benzyle en 1. Nous avons comparé l'iodométhylate de la tétraméthyl-1,3,5,5 pyrazoline<sup>60</sup> au sel **14**. D'après l'examen du modèle de **14**, on s'aperçoit que le phényle benzylique est trop éloigné du méthyle en 3 pour produire un effet important; or le méthyle en 3 de l'iodométhylate de la tétraméthyl-1,3,5,5 pyrazoline apparaît à  $\delta$  2,15: le signal à  $\delta$  2,22 de **14** appartient donc au méthyle en 3.

Nous avons d'autre part préparé l'iodobenzylate de la benzyl-1 diméthyl-4,4 isopropyl-3 pyrazoline (**15**): nous avons observé dans le  $\text{CDCl}_3$  pour les quatre protons benzyliques, un quartet qui correspond à deux systèmes AB identiques,  $\Delta\nu$  atteignant ici 60,7 Hz (Schéma 4). C'est ce qui avait été observé par Saunders et Yamada<sup>37</sup> pour des amines acyliques, non équivalence du même type que celle existant dans les diéthylacétals.<sup>48</sup> D'autre part, la comparaison des spectres dans le  $\text{CDCl}_3$  du sel **15** et de la pyrazoline **11** montre l'influence importante de la charge positive et des deux phényles benzyliques sur les protons en 5 très déblindés et les méthyles en 4 au contraire fortement déplacés vers les champs forts (Schéma 4).

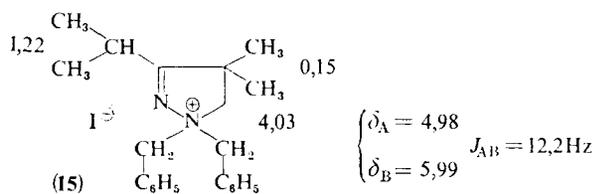


SCHÉMA 4

Ces deux derniers phénomènes sont observés aussi lorsque le spectre du composé **15** est pris dans le  $\text{DMSO-d}_6$  [( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>-4 =  $\delta$  0,24 et  $\text{CH}_2$ -4 =  $\delta$  3,70]. Par contre dans ce solvant les protons benzyliques deviennent isochrones (pic unique à  $\delta$  5,16) et de plus les deux phényles qui apparaissent sous forme d'un multiplet dans le  $\text{CDCl}_3$  donnent ici un pic fin. Par des spectres pris dans des mélanges de solvants  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ , on s'aperçoit que seul l'effet de solvant dû au  $\text{DMSO-d}_6$  est responsable de la variation si importante d'anisochronie: une telle influence du solvant est rarement observée: il faut admettre qu'ici le  $\text{DMSO-d}_6$  donneur d'électrons forme avec la charge positive un complexe tel qu'il compense l'effet de l'asymétrie.

### Pyrazolines-3

L'azote en 2 des pyrazolines-3 **2** est du type énaminique et possède un certain caractère  $sp^2$ ; cependant il a été montré que celui-ci est peu marqué<sup>49</sup> en comparaison d'un azote amidique. Ceci est corroboré par le fait que l'azote en 1 s'inverse très

rapidement (pas de ralentissement à froid) contrairement à l'azote en 2 des pyrazolidones (4) que nous étudierons plus loin.

Nous n'avons étudié que deux de ces pyrazolines (Schéma 5) et seule l'isopropyl-1 phényl-2 diméthyl-3,5 (16) a donné un résultat positif: les méthyles isopropyliques diffèrent seulement de 1,8 Hz dans le  $\text{CDCl}_3$ . Cette anisochronie est très faible surtout si on la compare à celle de la pyrazoline-2 (6) qui contient pourtant la même séquence: des variations d'équilibre conformationnel et l'influence différente du reste de la molécule doivent être la cause de cette variation d'anisochronie.

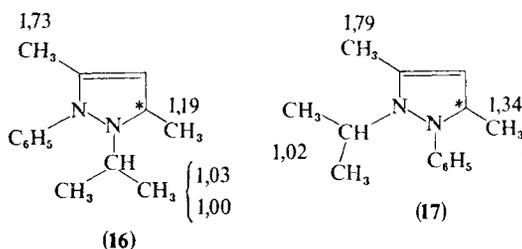


SCHÉMA 5

Les deux méthyles isopropyliques de la pyrazoline 17 (Schéma 5) sont diastéréotopiques mais aucune anisochronie n'est observée: ceci peut provenir de l'éloignement plus grand du carbone asymétrique dans la pyrazoline 17 que dans la 16 et du fait que les deux azotes en 1 et 2 n'ont pas exactement le même comportement électronique.

### Pyrazolidines

Avec les pyrazolidines 3, nous avons affaire à un cycle saturé possédant deux azotes susceptibles de s'inverser: dans le cas de systèmes bicycliques, Anderson et Lehn,<sup>28</sup> à partir de considérations énergétiques, sont arrivés à la conclusion que l'inversion des deux azotes adjacents doit se faire successivement de telle sorte qu'au moins un des azotes soit toujours pyramidal.

Une étude préliminaire de l'inversion de l'azote dans les diméthyl-1,2 pyrazolidines a été effectuée par Lehn, Dietrich et Linscheid\* ainsi que par nous-mêmes;<sup>50</sup> les premiers auteurs ont étudié la tétraméthyl-1,2,4,4 pyrazolidine (18) et l'hexaméthyl-1,2,3,3,5,5 pyrazolidine (19); ils ont observé un ralentissement de l'inversion des deux azotes tel que les protons en 3 et 5 de la pyrazolidine 18 donnant à basse température deux systèmes AB identiques, coalescent à  $-45^{\circ}\text{C}$  alors que pour la pyrazolidine 19, les méthyles en 3 et 5 se différencient à basse température et coalescent à  $-60^{\circ}\text{C}$ : les deux *N*-méthyles de la pyrazolidine 19 s'inversent plus rapidement à cause de la gêne stérique à l'état pyramidal.

Grâce à la diméthyl-1,2 phényl-4 pyrazolidine (20), nous pensons différencier les deux *N*-méthyles à froid, à cause de la présence du phényle en 4. A température ambiante on observe un pic unique à  $\delta$  2,54 dans le  $\text{CDCl}_3$  et à  $\delta$  2,41 dans l'acétone- $\text{d}_6$ , et ce pic ne subit aucune évolution en abaissant la température jusqu'à  $-82^{\circ}\text{C}$  dans l'acétone- $\text{d}_6$  et  $-58^{\circ}\text{C}$  dans le  $\text{CDCl}_3$ , températures minimales atteintes pour cette pyrazolidine; par contre on observe un élargissement des signaux des protons cycliques. Ce dernier fait indique un ralentissement de l'inversion à froid, ce qui est

\* J. M. Lehn, B. Dietrich et P. Linscheid, communication personnelle.

normal car il n'y a aucune raison pour que celle-ci soit, contrairement à la pyrazolidine **18**, déjà bloquée à température ambiante ou qu'elle ne se ralentisse pas à froid. Les déplacements chimiques identiques des *N*-méthyles en 1 et 2, même à très basse température, peuvent s'expliquer par l'orientation du phényle qui produit des effets très proches sur les deux méthyles et aussi par son éloignement.

Nous pensions mieux observer ce phénomène de ralentissement sur la pyrazolidine **20** deutériée en 4 où les protons en 3 et 5 passeraient de deux systèmes AB identiques à température ambiante, à deux systèmes AB différents à basse température: mais l'élargissement des signaux dû au deutérium en 4 et le manque de résolution à froid, ne nous ont pas permis de savoir s'il y avait ou non évolution des systèmes AB avec la température.

Nous avons d'autre part étudié des *N,N'*-diméthylpyrazolidines disubstituées en 3 et 5 *cis* et *trans*, et trisubstituées en 3,4 et 5:<sup>50</sup> la stéréochimie est telle qu'il y ait le moins possible d'interactions *cis* entre groupements vicinaux. Par exemple pour une pyrazolidine où les substituants en 3 et 5 sont en position *trans* par rapport au plan du cycle, la molécule possède la stéréochimie **21** alternée, la forme **22** étant très défavorisée (Schéma 6). Il est normal qu'aucun effet de froid n'ait été observé pour  $R_3 = R_5 = \text{CH}_3$  **23** ou  $\text{C}_6\text{H}_5$  **24**. Récemment deux auteurs ont montré l'existence d'une telle alternance, favorisant nettement un invertomère.<sup>51,29</sup>

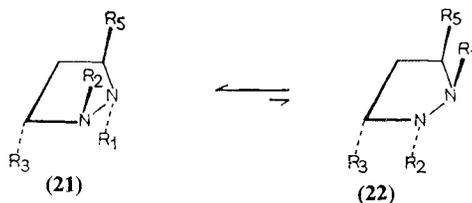


SCHÉMA 6

Quant aux pyrazolidines où les substituants en 3 et 5 sont *cis*, (**25** pour  $R_3 = R_5 = \text{CH}_3$  et **26** pour  $R_3 = R_5 = \text{C}_6\text{H}_5$ ) on peut considérer qu'il existe alors un équilibre entre les formes **27** à **30** (Schéma 7) possédant chacune une interaction *cis*, la forme **27** étant nettement défavorisée; l'inversion est alors très rapide et l'abaissement de la température ne produit aucun changement dans les spectres.

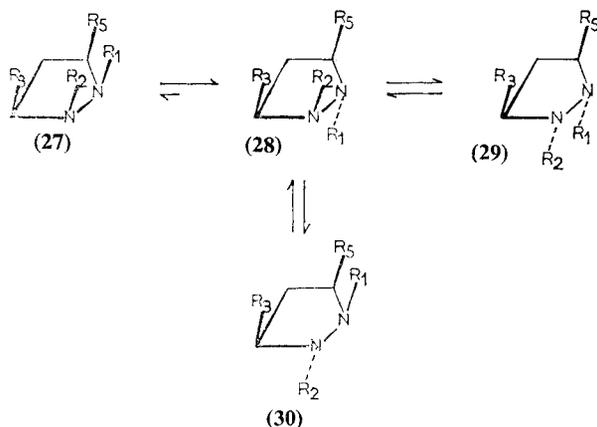


SCHÉMA 7

Dans cette publication nous envisagerons tout d'abord l'étude de *N*-benzyl-pyrazolidines telles que  $R_1 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  et  $R_2 = \text{CH}_3$  (Tableau 2). Comme nous l'avons déjà signalé précédemment pour une pyrazolidine *trans* en 3 et 5, la forme **21** (Schéma 6) est très favorisée. Pour cet invertomère il faut envisager trois conformations stables **31** à **33** du groupement benzyle (Schéma 8).

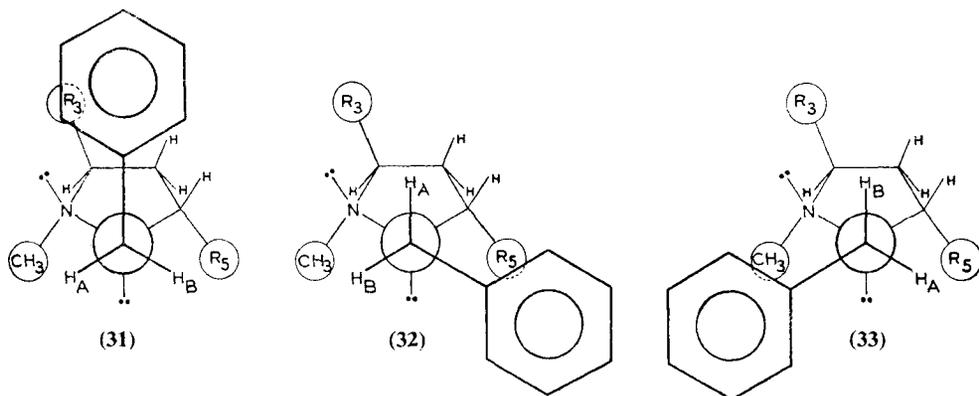


SCHÉMA 8. Représentation des trois rotamères décalés de benzyl-1 méthyl-2 pyrazolidines possédant une stéréochimie alternée.

Pour une pyrazolidine *cis* il faut envisager un équilibre entre les trois formes **28**, **29** et **30**, la forme **28** étant la plus favorisée puisqu'elle ne fait intervenir qu'une interaction *cis* entre deux méthyles. Pour chaque invertomère il faut envisager différents conformères possibles, ce qui ne permet pas des déductions simples à partir des signaux dus aux protons benzyliques.

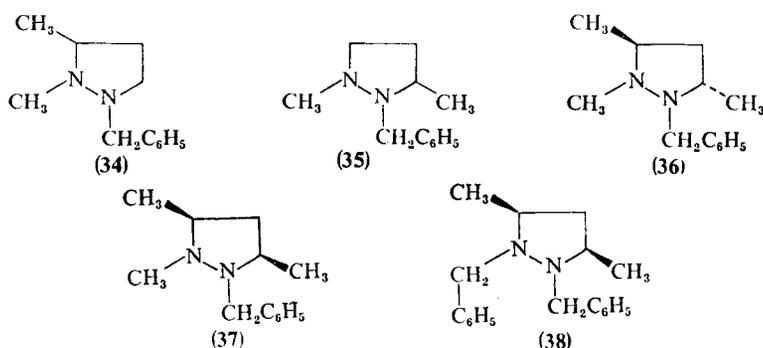
*Benzyl-1 triméthyl-2,3,5 pyrazolidine 'trans'* (**36**). On observe dans tous les solvants un système AB pour les protons benzyliques. Cette anisochronie a son origine dans l'asymétrie de la molécule, mais aussi dans la différence de population des trois rotamères envisageables (Schéma 8): **31**, **32** et **33**. En effet le premier sera défavorisé étant donné la forte interaction stérique, en particulier entre le phényle benzyle et le méthyle en position 3; les interactions de **32** étant analogues à celles de **33**, leurs populations seront les mêmes.

Dans ce cas on peut exprimer les déplacements chimiques des protons  $H_A$  et  $H_B$  par une équation de la forme  $\bar{\delta} = \frac{1}{2}[\delta(\mathbf{32}) + \delta(\mathbf{33})]$ . L'examen des conformères **32** et **33** du Schéma 8 montre que la différence essentielle entre  $H_A$  et  $H_B$  provient du doublet de l'atome d'azote  $N_2$ , plus proche de  $H_B$  dans **32** que de  $H_A$  dans **33** (le déplacement chimique de  $H_A$  dans **32** doit être proche de celui de  $H_B$  dans **33**). Avec le modèle de Sudmeier<sup>52</sup> pour l'anisotropie de l'azote  $sp^3$ , ce raisonnement conduit à  $\bar{\delta}(H_A) < \bar{\delta}(H_B)$  (par exemple dans le  $\text{CDCl}_3$   $\bar{\delta}(H_B) = 3,95$  et  $\bar{\delta}(H_A) = 3,72$ ).

Il reste à expliquer pourquoi l'un des C-méthyles de la pyrazolidine **36** résonne à des champs plus élevés que les autres C-méthyles du Tableau 2. On peut penser qu'il s'agit du méthyle en 5 blindé par le phényle dans le conformère **32**, mais dans ce cas on aurait dû observer un effet analogue sur le méthyle de l'azote en 2 (effet du phényle dans le conformère **33**), ce qui n'est pas le cas. Nous préférons l'attribuer, comme nous l'avons fait dans le Tableau 2, au méthyle en 3 et expliquer son déplacement vers les champs forts par la présence d'une faible proportion du conformère **31**, suffisante

TABLEAU 2. SPECTRES RMN À 60 MHz DE PYRAZOLIDINES (3)

	CDCl <sub>3</sub>	t = +37°C	Acétone-d <sub>6</sub>	t = +22°C	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	t = +22°C
(34)	CH <sub>3</sub> -3	1,17	1,09	1,06		
	CH <sub>3</sub> -2	J = 6,3	J = 6,3	J = 5,9		
	CH <sub>A</sub> H <sub>B</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2,25 {δ <sub>A</sub> = 3,45 Δν = 36,4 Hz δ <sub>B</sub> = 4,05 J = 12,2	2,34 {δ <sub>A</sub> = 3,43 Δν = 30,4 Hz δ <sub>B</sub> = 3,93 J = 12,8	2,39 {δ <sub>A</sub> = 3,48 Δν = 33,2 Hz δ <sub>B</sub> = 4,04 J = 12,6		
(35)	CH <sub>3</sub> -5	1,06	1,07	1,02		
	CH <sub>3</sub> -2	J = 6,2	J = 6,3	J = 6,5		
	CH <sub>A</sub> H <sub>B</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2,38 {δ <sub>A</sub> = 3,71 Δν = 6,9 Hz δ <sub>B</sub> = 3,83 J = 13,2	2,32 {δ <sub>A</sub> = 3,66 Δν = 5,4 Hz δ <sub>B</sub> = 3,75 J = 13,2	2,36 {δ <sub>A</sub> = 3,66 Δν = 11,4 Hz δ <sub>B</sub> = 3,84 J = 13,3 Hz		
(36)	CH <sub>3</sub> -3	0,96	0,96	0,95		
	CH <sub>3</sub> -5	J = 6,3	J = 6,2	J = 6,5		
	CH <sub>3</sub> -2	1,13	1,08	1,05		
	CH <sub>A</sub> H <sub>B</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	J = 6,1 2,43 {δ <sub>A</sub> = 3,72 Δν = 13,8 Hz δ <sub>B</sub> = 3,95 J = 13,4	J = 6,4 2,36 {δ <sub>A</sub> = 3,70 Δν = 10,2 Hz δ <sub>B</sub> = 3,86 J = 13,1	J = 6,2 2,39 {δ <sub>A</sub> = 3,70 Δν = 16 Hz δ <sub>B</sub> = 3,95 J = 13,4		
(37)	CH <sub>3</sub> -3	1,16 et 1,11	1,11	1,08 et 0,99		
	CH <sub>3</sub> -5	J = 6,5	J = 6,5	J = 6,3		
	CH <sub>3</sub> -2	2,30	2,23	2,27		
	CH <sub>A</sub> H <sub>B</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	{δ <sub>A</sub> = 3,69 δ <sub>B</sub> = 3,89 Δν = 12 Hz J = 13,0	{δ <sub>A</sub> = 3,68 δ <sub>B</sub> = 3,84 Δν = 9,6 Hz J = 13,8	{δ <sub>A</sub> = 3,66 δ <sub>B</sub> = 3,88 Δν = 14,0 Hz J = 13,0		
(38)	CH <sub>3</sub> en 3 et 5	1,07 J = 6,5				
	CH <sub>A</sub> H <sub>B</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> en 1 et 2	{δ <sub>A</sub> = 3,62 δ <sub>B</sub> = 3,85 Δν = 14,4 Hz J = 12,6				



néanmoins pour que le phényle benzylique blinde le méthyle, étant donné la proximité des deux groupes. Un calcul à titre indicatif basé sur la formule de Bovey et Johnson<sup>42</sup> donne pour l'effet du phényle sur le méthyle en 3 du conformère **31** une valeur de +0,50 ppm.

*Benzyl-1 diméthyl-2,5 pyrazolidine (35)*. Les protons benzyliques apparaissent aussi sous forme d'un système AB. L'invertomère alterné **21** ou **28** est encore favorisé et les pourcentages des trois conformères privilégiés doivent être proches de ceux de

la pyrazolidine précédente **36**, les interactions gauches étant les mêmes. Dans ce cas la non-équivalence devrait être identique pour ces deux pyrazolidines, ce qui ne se produit pas. Le fait de supprimer le substituant en 3, influe sur l'inversion des deux azotes et permet l'existence d'un plus grand pourcentage d'invertomère **22** (Schéma 6) ne possédant qu'une interaction *cis* C—CH<sub>3</sub>/N—CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>: d'ailleurs les effets de froid dans l'acétone-d<sub>6</sub> (Tableau 3) montrent bien une évolution faible mais non négligeable du système AB; ceci peut s'expliquer, soit par un blocage de l'inversion à froid, ce qui semble normal étant donné l'encombrement du deuxième invertomère envisagé, soit par une variation des populations de rotamères avec la température favorisant les conformères **32** et **33**.

*Benzyl-1 diméthyl-2,3 pyrazolidine 34.* L'invertomère **21** ou **30** est privilégié, mais on ne peut négliger l'existence de l'autre invertomère ne possédant qu'une interaction *cis* C—CH<sub>3</sub>/N—CH<sub>3</sub>. Le fait que le méthyle en 3 soit déplacé vers les champs faibles par rapport au méthyle en 3 de la pyrazolidine **36** montre qu'il faut envisager un certain pourcentage du deuxième invertomère. D'ailleurs l'évolution du système AB des protons benzyliques par variation de la température (à chaud dans le C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> et à froid dans l'acétone-d<sub>6</sub>) (Tableau 3) montre bien qu'il n'existe pas un invertomère unique à température ambiante. La plus grande anisochronie des protons benzyliques, observée pour cette pyrazolidine ne pourrait s'expliquer qu'en connaissant les poids des invertomères et conformères présents.

*Benzyl-1 triméthyl-2,3,5 pyrazolidine 'cis' (37).* Cette pyrazolidine est en équilibre entre trois formes **28**, **29**, **30** possédant chacune des poids de conformères différents. Le *N*-méthyle en 2 est déplacé vers les champs forts par rapport à celui des autres pyrazolidines; ceci est certainement dû au fort pourcentage de l'invertomère **28** dans lequel le *N*-méthyle est *cis* par rapport aux méthyles en 3 et 5.

*Dibenzyl-1,2 diméthyl-3,5 pyrazolidine 'cis' (38).* C'est la seule pyrazolidine dibenzylée\* que nous avons étudiée par RMN. Pour les deux systèmes benzyliques on observe un seul quartet (Tableau 2). Chaque invertomère **28** et **30** donne naissance à deux systèmes AB différents mais à cause de l'inversion rapide entre ces deux formes par passage par **29** il y a coalescence et on observe un seul système AB.

### Pyrazolidones

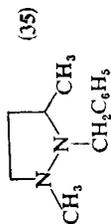
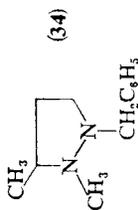
Les pyrazolidones **4** possèdent deux azotes adjacents dont l'un, celui du type amidique, est plan ou tout au moins possède une pyramide d'inversion très aplatie. Par contre l'azote en 2 peut s'inverser et son inversion doit être ralentie par destabilisation de l'état de transition: en effet dans celui-ci les deux azotes sont planaires, ce qui correspond à une conformation des deux substituants *N*—R<sub>1</sub> et *N*—R<sub>2</sub> éclipsée et à une répulsion entre les électrons non appariés des deux azotes, conduisant à une barrière d'inversion élevée.

C'est bien ce qui a été observé par Bouchet<sup>53</sup> pour des phényl-1 méthyl-2 pyrazolidones-5 où dès la température ambiante les signaux des protons cycliques apparaissent élargis sauf pour la phényl-1 triméthyl-2,3,3 pyrazolidone-5 où les protons en position

\* En fait la synthèse nous a conduit à un mélange de pyrazolidines *cis* **38** et *trans* **39** que nous avons identifiées par leur temps de rétention en CPV. Malheureusement, la pyrazolidine *trans* **39** est obtenue en faible proportion et n'a pas pu être séparée en CPV préparative. Le spectre RMN confirme que l'isomère le plus abondant est l'isomère *cis* par comparaison des signaux dûs aux protons en 4 (partie AB d'un système ABMM') d'autres pyrazolidines *cis*.<sup>50</sup>

TABLEAU 3. SPECTRES RMN à 60 MHz DES PYRAZOLIDINES (34) ET (35) EN FONCTION DE LA TEMPÉRATURE

Solvant	t°C	C-CH <sub>3</sub>	N-CH <sub>3</sub>	N-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	t°C	C-CH <sub>3</sub>	N-CH <sub>3</sub>	N-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	+22	1,06 J = 5,9	2,39	δ <sub>A</sub> = 3,48 J = 12,6 δ <sub>B</sub> = 4,04 Δν = 33,2 Hz	+22	1,02 J = 6,5	2,36	δ <sub>A</sub> = 3,66 J = 13,3 δ <sub>B</sub> = 0,84 Δν = 11,4 Hz
	+90	1,06 J = 5,9	2,40	δ <sub>A</sub> = 3,50 J = 13,0 δ <sub>B</sub> = 4,00 Δν = 29,6 Hz	+90	1,01 J = 6,4	2,34	δ <sub>A</sub> = 3,64 J = 13,5 δ <sub>B</sub> = 3,83 Δν = 11,1 Hz
Acétone-d <sub>6</sub>	+22	1,09 J = 6,3	2,34	δ <sub>A</sub> = 3,43 J = 12,8 δ <sub>B</sub> = 3,93 Δν = 30,4 Hz	+22	1,07 J = 6,3	2,32	δ <sub>A</sub> = 3,66 J = 13,2 δ <sub>B</sub> = 3,75 Δν = 5,4 Hz
	-21	1,11 J = 6,4	2,38	δ <sub>A</sub> = 3,43 J = 12,9 δ <sub>B</sub> = 3,98 Δν = 33,2 Hz	-60	1,05 J = 6,3	2,28	3,69
	-85	1,11 J = 6,1	2,37	δ <sub>A</sub> = 3,36 J = 12,9 δ <sub>B</sub> = 3,98 Δν = 35,9 Hz	-92	1,05 J = 6,3	2,25	3,69



4 donnent toujours un système  $A_2$ : ceci s'explique par la présence des deux méthyles en  $\alpha$  du  $N\text{-CH}_3$  qui défavorisent l'état pyramidal par gêne stérique.

Nous avons abordé l'étude de pyrazolidones  $N$ -benzylées en 1 et (ou) en 2, le ralentissement de l'inversion étant plus facilement observable sur un groupement  $N$ -benzyle que sur le système souvent complexe des protons cycliques. La non-équivalence présentée par les protons d'un benzyle fixé sur un azote cyclique amidique a déjà été étudiée<sup>9</sup> et certains auteurs ont pu attribuer les signaux appartenant à chacun des protons benzylques, soit par remplacement du groupement carbonyle par un groupement thione,<sup>54</sup> soit en faisant varier le substituant apportant l'asymétrie,<sup>55</sup> dans la littérature nous n'avons rencontré que deux types de molécules ayant fait l'objet d'une étude RMN, possédant le système  $N\text{-N-C=O}$ : les thiadiazolidines-1,3,4 thiones-5<sup>56</sup> et les diazétidinones.<sup>57</sup> Les résultats obtenus par ces auteurs seront discutés plus loin.

*Pyrazolidones telles que  $R_1$  ou  $R_2 = H$ : (40) à (45).* (Tableau 4). Ces pyrazolidones sont de deux types: les pyrazolidones-3 (40, 42 et 44) dont le benzyle est fixé sur un azote  $sp^3$  et les pyrazolidones-5 (41, 43 et 45) où le groupement benzyle est lié à l'azote amidique que l'on peut considérer plan.

TABLEAU 4. SPECTRES RMN À 60 MHz DE PYRAZOLIDINES (3)

CDCl <sub>3</sub>									
t=37°C					à froid				
	$R_1$	$R_2$	Position 3*	Position 4*	t°C	$R_1$	$R_2$	Position 3	Position 4
(40)	8,52	3,81	système AA'BB'						
(41)	4,56	4,02	système AA'BB'						
(42)	8,35	3,80		1,12 $J=6,5$	-66		3,81		1,15‡
(43)	$\delta_A=4,44$ $\delta_B=4,63$ $\Delta\nu=11,7$ Hz			1,16 $J=6,5$	-38	$\delta_A=4,46$ $\delta_B=4,69$ $\Delta\nu=13,8$ Hz			masqué
(44)		$\delta_A=3,72$ $\delta_B=3,94$ $\Delta\nu=13,4$ Hz	1,21 $J=6,2$		-48		$\delta_A=\delta_B=3,84$	1,16 $J=6,3$	
(45)	$\delta_A=4,57$ $\delta_B=4,59$ $\Delta\nu=1,6$ Hz		1,20 $J=6,4$		-54	$\delta_A=\delta_B=4,55$		1,15 $J=6$	
(46)	4,50	2,41	1,07 ( $R_3=R_3'$ )	2,38 ( $R_4=R_4'$ )					
(47)	$\delta_A=4,36$ $\delta_B=4,67$ $\Delta\nu=18,3$ Hz	2,47	1,01 $J=6,5$						
(48)	4,50	3,77							
(49)	$\delta_A=4,05$ $\delta_B=4,71$ $\Delta\nu=40,2$ Hz	$\delta_A=3,65$ $\delta_B=3,88$ $\Delta\nu=14,9$ Hz	0,68 $J=6,4$						
(49) + CF <sub>3</sub> COOH	$\delta_A=4,64$ $\delta_B=4,92$ $\Delta\nu=16,1$ Hz	$\delta_A=4,18$ $\delta_B=4,41$ $\Delta\nu=14,1$ Hz	1,12 $J=6,8$						

Tableau 4 (continued)

Acétone-d <sub>6</sub>									
+22°C					à froid				
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Position 3	Position 4	t°C	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Position 3	Position 4	
(40)		3,87	système AA'BB'	-104		3,89	perte de symétrie: système ABCD		
(41)	4,50	3,86	système AA'BB'	-85	4,51		perte de symétrie: système ABCD		
(42)		3,88	1,14	-99		3,86	1,01‡		
(43)	4,55			-99	4,52				
(44)		δ <sub>A</sub> δ <sub>B</sub> 3,90 Δν < 3 Hz J = 13,7	1,12 J = 6,3	§ -56		δ <sub>A</sub> δ <sub>B</sub> 3,90 Δν < 3 Hz	1,08 J = 6,2		
(45)									
(46)	4,46	2,38	0,96 2,28	-93¶	{ δ <sub>A</sub> = 4,18 J = 14,5 δ <sub>B</sub> = 4,87 Δν = 38,9 Hz	2,56	1,23 { δ <sub>A</sub> = 1,98 J = 15,5 0,76 { δ <sub>B</sub> = 2,84 Δν = 48,3 Hz		
(47)	{ δ <sub>A</sub> = 4,33 J = 15,1 δ <sub>B</sub> = 4,66 Δν = 20,0 Hz	2,47	0,94 J = 6,7	-86	{ δ <sub>A</sub> = 4,20 J = 15,6 δ <sub>B</sub> = 4,80 Δν = 36,1 Hz	2,50	0,86 J = 6,1		
(48)	4,57	3,92		-81	{ δ <sub>A</sub> = 4,31 J = 16 δ <sub>B</sub> = 4,97 Δν = 37,2 Hz	{ δ <sub>A</sub> = 3,82 J = 13 δ <sub>B</sub> = 4,07 Δν = 14,4 Hz			
(49)	{ δ <sub>A</sub> = 4,19 J = 14,7 δ <sub>B</sub> = 4,81 Δν = 37,9 Hz	{ δ <sub>A</sub> = 3,82 J = 13,0 δ <sub>B</sub> = 4,00 ν = 11,0	0,68 J = 6,4	-92	{ δ <sub>A</sub> = 4,21 J = 14,5 δ <sub>B</sub> = 4,88 Δν = 46,3 Hz	{ δ <sub>A</sub> = 3,85 J = 13 δ <sub>B</sub> = 4,12 Δν = 16,0 Hz	0,56‡		

\* Généralement le spectre des protons cycliques en 3 et 4 est complexe et nous donnerons, sauf exception, seulement les déplacements chimiques et constantes de couplage des substituants, s'ils existent.

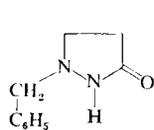
† Température de coalescence:  $t_c = -29^\circ\text{C}$ .

‡ Signaux élargis.

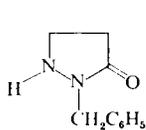
§ La partie AB du système ABX dû aux trois protons cycliques conduit à deux quartets centrés à  $\delta$  1,81 ( $J_{AX} = 4,1$ ) et à  $\delta$  2,78 ( $J_{BX} = 7,9$  Hz);  $J_{AB} = 16,2$  Hz.

|| Comme pour §, les protons en 4 donnent deux quartets à  $\delta$  1,80 et  $\delta$  2,83.

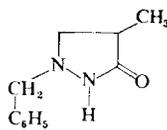
¶ Température de coalescence:  $t_c = -49^\circ\text{C}$ .



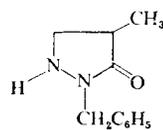
(40)



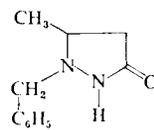
(41)



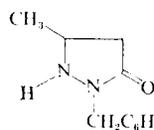
(42)



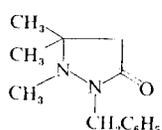
(43)



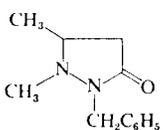
(44)



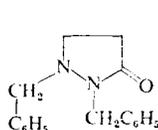
(45)



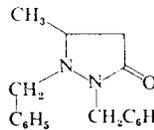
(46)



(47)



(48)



(49)

—Dans le cas des pyrazolidones **40** et **41**, la molécule ne possède pas de carbone asymétrique et à température ambiante dans le CDCl<sub>3</sub> et l'acétone-d<sub>6</sub>, chaque benzyle apparaît sous forme d'un pic unique. En refroidissant dans l'acétone-d<sub>6</sub>, les protons benzyliques n'évoluent pas, même pour le composé **40** où on pouvait envisager un ralentissement de l'inversion du groupement benzyle.

—Pour les pyrazolidones-5 **43** et **45**, l'inversion du groupement N—H doit être

rapide, car il n'y a pas de gêne stérique même lorsque N—H et un méthyle en  $\alpha$  sont en position *cis*: la non-équivalence observée provient de la présence d'un carbone asymétrique et des populations différentes de rotamères autour de la liaison C—N<sub>1</sub>. Pour ces deux pyrazolidones le méthyle en  $\beta$  est trop éloigné pour avoir une influence directe sur l'anisochronie des protons benzyliques; il est délicat d'expliquer pourquoi celle-ci est supérieure pour la pyrazolidone **43** que pour **45**; il semblerait que le carbone *sp*<sup>2</sup> en 5 transmette mieux l'asymétrie qu'un azote *sp*<sup>3</sup>. En abaissant la température dans le CDCl<sub>3</sub>, l'anisochronie des protons benzyliques du composé **43** augmente alors que celle des protons du composé **45**, déjà faible, devient nulle.\*

—Le groupement benzylique de la pyrazolidone-3 **42** doit s'inverser librement, tous les conformères et rotamères sont envisageables avec des poids semblables; de plus le carbone asymétrique est trop éloigné pour influencer sur les déplacements chimiques des protons du benzyle; tout ceci explique qu'aucune anisochronie ne soit observée pour ces protons dans le CDCl<sub>3</sub> à froid.

—Par contre, dans le cas de la pyrazolidone-3 **44**, le méthyle en  $\alpha$  du groupement benzylique, en plus de l'asymétrie intrinsèque introduite, conduit à des poids d'invertomères et de rotamères différents: ceci explique l'anisochronie de 13,4 Hz observée dans le CDCl<sub>3</sub>. Celle-ci diminue quand on abaisse la température: les deux pics centraux du système AB se rapprochent très rapidement mais à -48°C, les deux transitions extrêmes sont toujours visibles.

Cette évolution des différents systèmes AB benzyliques avec la température peut provenir soit d'un ralentissement de l'inversion de l'azote en 2 pour les pyrazolidones-3 (surtout dans le cas du composé **44**), soit d'une variation des populations de rotamères autour de la liaison N<sub>1</sub>—C pour les pyrazolidones-5, soit encore d'un ralentissement de l'inversion du cycle.

Nous avons d'autre part pris les spectres de ces mêmes pyrazolidones **40** à **45** dans l'acétone-d<sub>6</sub>. L'anisochronie de la pyrazolidone **43** disparaît totalement même à -99°C, alors que celle de **44** devient très faible pour s'annuler dès que la température diminue: ceci peut provenir d'une association du N—H de la pyrazolidone avec les molécules de solvant<sup>68</sup> qui, par coïncidence, neutralise l'effet de l'asymétrie.

Les effets de concentration et de solvant étant du même type, puisqu'il s'agit dans les deux cas d'une variation du milieu, nous avons suivi l'évolution du système AB du benzyle de la pyrazolidone **44** en fonction de la concentration dans le CDCl<sub>3</sub>: l'anisochronie diminue au fur et à mesure que la concentration augmente. Ceci est normal puisqu'alors on favorise les associations intermoléculaires entre le groupement carbonyle d'une pyrazolidone et le N—H d'une deuxième molécule, ce qui rapproche de l'effet de l'acétone.

Une autre particularité de ces pyrazolidones N—H est que, à froid, dans l'acétone, elles montrent toutes un élargissement des signaux appartenant aux protons cycliques, même pour les pyrazolidones où aucun phénomène n'a été observé sur les protons benzyliques. Dans le cas des pyrazolidones **40** et **41** les protons du cycle donnent un système AA'BB', à température ambiante mais perdent toute symétrie à froid. Ce phénomène commun à toutes les pyrazolidones N—H étudiées ici, peut provenir d'un ralentissement de l'interconversion du cycle, hypothèse que nous avons déjà émise

\* La température de coalescence de cette pyrazolidone **45** n'a pu être déterminée à cause du  $\Delta\nu$  trop faible.

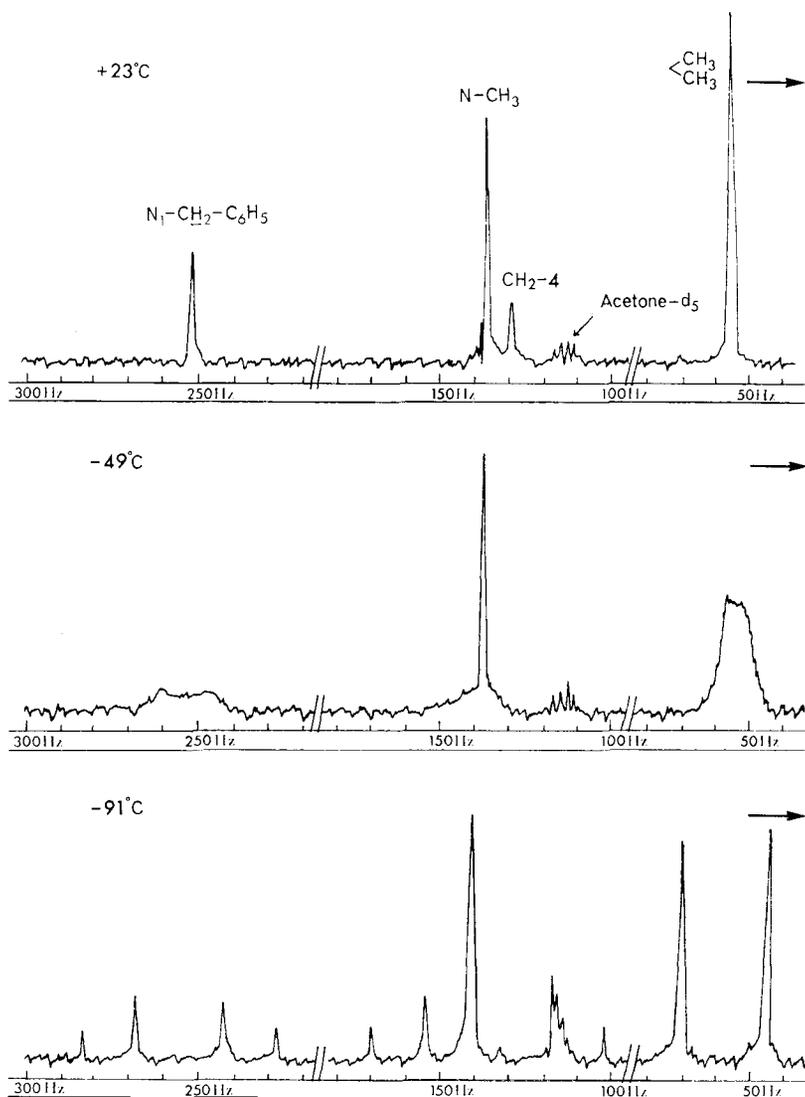


FIG. 2. Evolution du spectre RMN dans l'acétone-d<sub>6</sub>, à froid, de la benzyl-1 triméthyl-2,3,3 pyrazolidone-5 (46).

précédemment ou à un ralentissement de l'inversion de l'azote en 2 non observable sur les protons benzylques.

*Benzyl-1 triméthyl-2,3,3 pyrazolidone (46).* Le pyrazolidone 46 ne présente aucune anisochronie des protons benzylques à température ambiante. En abaissant la température dans l'acétone-d<sub>6</sub>, un système AB apparaît (Fig. 2), dénotant un ralentissement de l'inversion du groupement N-CH<sub>3</sub>: la température de coalescence est de -49°C environ, ce qui correspond à une valeur de l'énergie libre d'activation  $\Delta G_e^*$  de 10,7 kcal/mole, valeur habituelle pour l'inversion du N-CH<sub>3</sub>. Malheureusement à la température minimum atteinte, soit -93°C, nous ne sommes pas sûrs

d'avoir la valeur maximum de  $\Delta\nu_{AB}$ , ce qui entraîne évidemment une erreur non évaluable sur  $\Delta G_c^*$ . Il faut signaler que les deux protons en 4 de la pyrazolidone donnent également un système AB dont la température de coalescence est aussi de  $-49^\circ\text{C}$  et les deux méthyles en 3 donnent deux signaux qui coalescent à la même température.

La diminution de la température entraîne un ralentissement des mouvements d'inversion du méthyle en 2 et de rotation du benzyle en 1: ces deux mouvements sont d'ailleurs en corrélation puisque le fait d'inverser le groupement  $N-\text{CH}_3$  doit provoquer une rotation autour de la liaison  $\text{C}-\text{N}_1$  afin que la gêne stérique soit minimum. A très basse température, la pyrazolidone **46** doit exister sous la forme représentée dans le Schéma 9: le groupement  $N-\text{CH}_3$  et le phényle benzyle se placent de part et d'autre du plan déterminé par  $\text{N}_2-\text{N}_1-\text{C}_\alpha$ .<sup>54</sup> Ceci est corroboré par le fait que, à froid l'un des méthyles en 3 est déplacé vers les champs forts (Tableau 4); d'autre part, l'un des protons benzyliques est déplacé vers les champs faibles, celui qui subit un effet de déblindage de la part du carbonyle: soit  $\text{H}_B$  ce proton apparaissant à  $\delta$  4,87 dans l'acétone- $\text{d}_6$ .

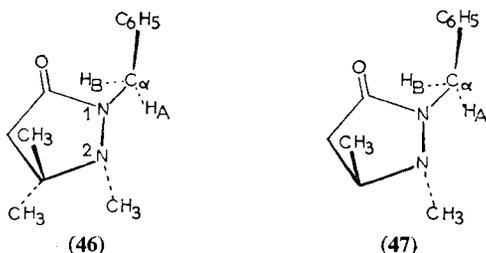


SCHÉMA 9

*Benzyl-1 diméthyl-2,3 pyrazolidone-5 (47)*. Les protons benzyliques de la pyrazolidone **47** sont anisochrones dès la température ambiante à cause du carbone asymétrique en position 3; la différence de déplacement chimique  $\Delta\nu_{AB}$  augmente par abaissement de la température.

L'anisochronie des protons benzyliques ne provient pas directement du méthyle en position 3; en effet, une grande proportion des molécules auront une conformation telle que le méthyle en 3 et celui porté par l'azote en 2 soient en position 'trans' rendant cet azote asymétrique; de plus, cette position favorisée du  $N-\text{CH}_3$  entraîne une conformation privilégiée du benzyle en 1 (Schéma 9). Ceci est confirmé par deux faits: d'une part, dès la température ambiante, il existe une anisochronie considérable, d'autre part, le signal du méthyle en position 3 est blindé par le phényle benzylique.

En abaissant la température, cette forme est de plus en plus favorisée comme le montre le déplacement régulier du méthyle vers les champs forts et le déplacement vers les champs faibles du proton benzylique  $\text{H}_B$  proche du groupement carbonyle ( $\delta$  4,66 à  $+23^\circ$  et  $\delta$  4,80 à  $-86^\circ$ ).

Quand la température est augmentée dans le  $\text{DMSO}-\text{d}_6$  (Tableau 5), on observe une diminution continue de  $\Delta\nu_{AB}$ , le signal aux champs faibles étant déplacé vers les champs forts (l'autre signal subit l'effet inverse): le poids de la forme privilégiée représentée dans le Schéma 9 tend alors à diminuer, ce qui est confirmé par le fait

TABLEAU 5. SPECTRES RMN à 60 MHz DES PYRAZOLIDONES (47) ET (49) EN FONCTION DE LA TEMPÉRATURE

Solvant	t°C	CH <sub>A</sub> H <sub>B</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		N-CH <sub>3</sub>	C-CH <sub>3</sub>	t°C	N <sub>1</sub> -CH <sub>A</sub> H <sub>B</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		N <sub>2</sub> -CH <sub>A</sub> H <sub>B</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C-CH <sub>3</sub>	
		δ <sub>A</sub>	δ <sub>B</sub>				δ <sub>A</sub>	δ <sub>B</sub>			δ <sub>A</sub>
CDCl <sub>3</sub>	+37	δ <sub>A</sub> = 4,36	J = 15,3	2,47	1,01	+37	δ <sub>A</sub> = 4,05	J = 14,8	δ <sub>A</sub> = 3,65	J = 13,0	0,68
		δ <sub>B</sub> = 4,67	Δν = 18,3 Hz				δ <sub>B</sub> = 4,71	Δν = 40,2 Hz	δ <sub>B</sub> = 3,88	Δν = 14,9 Hz	
Acétone-d <sub>6</sub>	+22	δ <sub>A</sub> = 4,33	J = 15,1	2,47	0,94	+22	δ <sub>A</sub> = 4,19	J = 14,7	δ <sub>A</sub> = 3,82	J = 13,0	0,68
		δ <sub>B</sub> = 4,66	Δν = 20 Hz				δ <sub>B</sub> = 4,81	Δν = 37,9 Hz	δ <sub>B</sub> = 4,00	Δν = 11,0 Hz	
C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	+90	δ <sub>A</sub> = 4,20	J = 15,6	2,50	0,86	-92	δ <sub>A</sub> = 4,21	J = 14,5	δ <sub>A</sub> = 3,85	J = 13,0	0,56*
		δ <sub>B</sub> = 4,80	Δν = 36,1 Hz				δ <sub>B</sub> = 4,88	Δν = 46,3 Hz	δ <sub>B</sub> = 4,12	Δν = 16,0 Hz	
DMSO-d <sub>6</sub>	+154	δ <sub>A</sub> = 4,21	J = 15,1	2,07	0,68	+22	δ <sub>A</sub> = 3,96	J = 14,6	δ <sub>A</sub> = 3,36	J = 13,0	0,52
		δ <sub>B</sub> = 4,67	Δν = 27,1 Hz				δ <sub>B</sub> = 4,88	Δν = 55,2 Hz	δ <sub>B</sub> = 3,61	Δν = 20,3 Hz	
DMSO-d <sub>6</sub>	+154	δ <sub>A</sub> = 4,28	J = 15,6	2,12	0,74	+90	δ <sub>A</sub> = 4,03	J = 14,9	δ <sub>A</sub> = 3,40	J = 13	0,58
		δ <sub>B</sub> = 4,60	Δν = 19,7 Hz				δ <sub>B</sub> = 4,80	Δν = 46,2 Hz	δ <sub>B</sub> = 3,72	Δν = 19,2 Hz	
DMSO-d <sub>6</sub>	+154	δ <sub>A</sub> = 4,29	J = 15,1	2,45	0,92	+22	δ <sub>A</sub> = 4,18	J = 14,8	δ <sub>A</sub> = 3,81	J = 13,1	0,65
		δ <sub>B</sub> = 4,63	Δν = 20,5 Hz				δ <sub>B</sub> = 4,80	Δν = 37,5 Hz	δ <sub>B</sub> = 4,00	Δν = 11,8 Hz	
DMSO-d <sub>6</sub>	+154	δ <sub>A</sub> = 4,34	J = 15	2,43	0,95	+154	δ <sub>A</sub> = 4,23	J = 14,5	δ <sub>A</sub> = 3,82	J = 13,2	0,75
		δ <sub>B</sub> = 4,56	Δν = 13,5 Hz				δ <sub>B</sub> = 4,74	Δν = 30,1 Hz	δ <sub>B</sub> = 4,01	Δν = 11,2 Hz	

\* Signaux élargis.

que le méthyle en 3 est déplacé vers les champs faibles quand la température s'élève.

*Dibenzyl-1,2 pyrazolidones (48) et (49).* Pour les pyrazolidones **48** et **49**, il se posait le problème de l'attribution des signaux appartenant aux deux groupements benzyles; ceci a été possible grâce à l'étude des pyrazolidones monobenzylées précédentes. Deux critères peuvent être utilisés: les protons d'un benzyle fixé sur l'azote en position 1 apparaissent toujours à des champs plus faibles et sont couplés par une constante  $J_{AB}$  d'environ 15 Hz, celle du benzyle en 2 étant approximativement de 13,5 Hz (du même ordre de grandeur que dans les pyrazolidines); cette différence entre les deux constantes géminées est due à la variation de densité électronique au niveau des atomes d'azote  $N_1$  et  $N_2$ .<sup>59</sup> Les attributions étant faites dans ce sens, on s'aperçoit que la non-équivalence présentée par le benzyle en 1 est toujours plus élevée que celle du benzyle en 2 (certainement à cause de la proximité du carbonyle): ceci à son tour constitue un critère supplémentaire pour différencier les deux benzyles.

Ces critères permettent de faire l'attribution des deux benzyles dans le cas des dibenzyl-1,2 diazétidinones étudiées par Mannschreck;<sup>57</sup> en effet, cet auteur observe deux systèmes AB: celui aux champs faibles, de non équivalence plus élevée et de constante de couplage plus importante doit correspondre au benzyle fixé sur l'azote amidique.

Quant aux dibenzyl-3,4 thiadiazolidines-1,3,4 thiones-5 substituées en 2 décrites par Grashey, Huisgen, Sun et Moriarty,<sup>56</sup> nous pensons qu'il faut inverser leur attribution: les valeurs des déplacements chimiques des protons benzyls, des  $\Delta\nu_{AB}$  et des constantes de couplage seraient alors cohérentes avec les critères précédemment décrits.

*Dibenzyl-1,2 pyrazolidone-5 (48).* La pyrazolidone **48** ne présente aucune non équivalence à température ambiante, mais deux systèmes AB apparaissent dès que l'on abaisse la température (Fig. 3). La température de coalescence est d'environ  $-32^\circ$  pour les deux benzyles et le  $\Delta G_e^*$  correspondant de 11,6 kcal/mole; comme précédemment cette valeur n'est pas très précise à cause de l'erreur commise sur  $\Delta\nu$  maximum. On peut noter que l'énergie d'activation est ici plus élevée que pour la pyrazolidone **46** ( $\Delta G_e^* = 10,7$  kcal/mole): ceci est dû à une gêne stérique entre le  $N-CH_3$  et les méthyles en 3 dans l'état pyramidal pour **46**, qui déstabilise l'état fondamental et abaisse la barrière d'inversion.

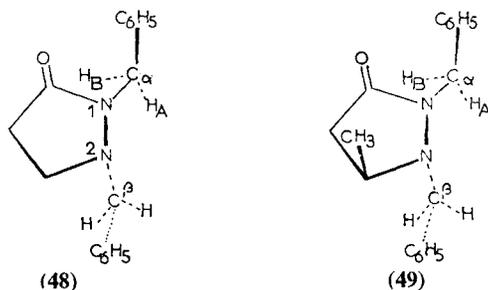


SCHÉMA 10

En dehors de cette variation d'énergie libre d'activation, les résultats que nous avons obtenus pour la pyrazolidone **46** sont encore valables ici, c'est-à-dire que la pyrazolidone **48** doit exister de préférence sous la forme représentée dans le Schéma 10, où le benzyle en position 2 est 'anti' vis-à-vis du phényle benzylsique en position 1 par

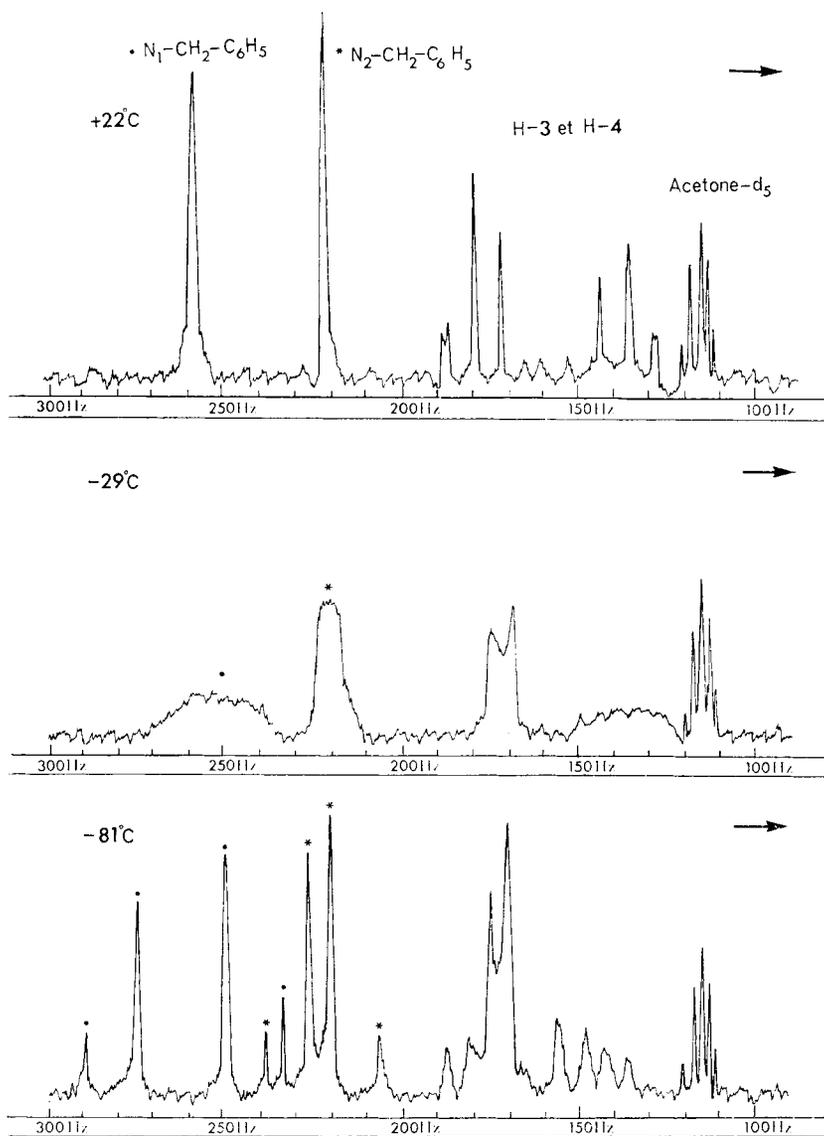


FIG. 3. Evolution du spectre RMN dans l'acétone- $d_6$ , à froid, de la dibenzyl-1,2 pyrazolidone-5 (48).

rapport au plan défini par  $C_\alpha-N_1-N_2$ . Si le benzyle en 2 peut prendre plusieurs conformations, il n'en est plus de même pour le benzyle en 1. Pour ce dernier, le proton méthylénique qui résonne aux champs faibles subit un effet paramagnétique avec la diminution de la température; le signal qui apparaît à  $\delta$  4,97 dans l'acétone- $d_6$  à  $-81^\circ$  est attribuable au proton  $H_B$  proche du groupement carbonyle.

*Dibenzyl-1,2 méthyl-3 pyrazolidone-5 (49)*. Dans le cas de la pyrazolidone 49, les benzyles donnent dès la température ambiante, deux systèmes AB à cause du carbone asymétrique en 3. Mais la diminution de la température ne conduit pas à une augmentation importante de l'anisochronie des protons benzyliques contrairement à la

pyrazolidone **48** (Tableau 5). Ceci rejoint ce que nous avons dit précédemment à propos de la pyrazolidone **47**: le méthyle en 3 influe sur l'anisochronie des protons méthyléniques du benzyle en 1, non seulement directement, mais surtout parce qu'il oblige le benzyle en 2 à se placer préférentiellement en position 'trans', ce qui gêne la rotation du benzyle en 1 (Schéma 10); de plus, à cause du benzyle en 2, les interactions 'cis' sont plus importantes pour le composé **49** que pour **47**. La forme privilégiée de la pyrazolidone **49** est semblable à celle de **47** (Schéma 10).

On peut attribuer le signal aux champs faibles des protons méthyléniques du benzyle en 1 au proton  $H_B$  ( $\delta$  4,81 dans l'acétone- $d_6$ ) proche du groupement carbonyle. Ce proton est moins déplacé vers les champs faibles avec la température que dans le cas du composé **47**, car le benzyle en 2 permet difficilement les mouvements d'inversion et de rotation; cependant comme pour la pyrazolidone **47**, on remarque un déplacement diamagnétique du méthyle en position 3 par abaissement de la température, à cause de la contribution plus importante du blindage du phényle benzyleque en 1.

L'élévation de la température (Tableau 5) diminue l'anisochronie des protons benzylques, sans toutefois atteindre un  $\Delta\nu$  constant. Le méthyle en 3 est déplacé vers les champs faibles, ce qui confirme la structure précédente.

Par protonation sur l'azote en 2 de cette pyrazolidone **49** dans l'acide trifluoroacétique, nous pensions obtenir un critère simple pour différencier les benzyles en position 1 et 2, ce dernier devant être plus déblindé. Malheureusement les deux systèmes AB évoluent, les signaux des quatre protons sont déplacés vers les champs faibles d'une manière difficilement interprétable.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres RMN ont été enregistrés soit à 37° sur un appareil Varian A-60 (Laboratoire de Résonance Magnétique Nucléaire de la Faculté des Sciences de Montpellier), soit à température variable sur un appareil Varian HR modèle V-4311 travaillant à 56,4 MHz (Laboratoire de Résonance Magnétique Nucléaire de l'ENSC de Montpellier). Le spectre à 100 MHz de la pyrazoline-2 (**5**) a été effectué dans le Service de RMN de la Faculté des Sciences de Marseille avec un appareil Varian HA-100.

Les points de fusion (non corrigés) ont été pris en capillaire. Les analyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS.

#### Pyrazolines-2

Les éthyl-1, isopropyl-1 et benzyl-1 tétraméthyl-3,4,4,5 pyrazolines-2 (**5**, **6** et **7**) ont été déjà décrites.<sup>61</sup>

*Benzyl-1 méthyl-3 phényl-5 pyrazoline-2 (8)*. On ajoute lentement 2,8 g de benzylhydrazine dans l'alcool à une solution de 3 g de benzylidèneacétone dans le même solvant. Après addition de traces d'acide *p*-toluènesulfonique (coloration rose), la solution est chauffée à reflux pendant 3 h, puis distillée. Rdt = 65%.  $E_{b_{0,15}} = 149$  à  $150^\circ$ ; Litt:  $E_{b_{11}} = 202$  à  $203^\circ$ .<sup>62</sup>

*Benzyl-1 méthyl-3 phényl-4 pyrazoline-2 (9)*. On prépare d'abord l'iodométhylate de la base de Mannich de la méthylbenzylcétone selon la méthode de Wilson et Kyi.<sup>63</sup> A partir de celui-ci on synthétise la pyrazoline avec le mode opératoire décrit par Kost:<sup>64</sup> on ajoute la suspension d'iodométhylate (0,05 mole) dans le méthanol à la solution de benzylhydrazine (0,05 mole) dans le même solvant. La température est maintenue entre 20 et 30° pendant l'addition. On agit à température ambiante pendant 30 mn, puis on chauffe à reflux pendant 1 h. Après avoir distillé le méthanol, le résidu est extrait à l'éther en alcalinisant avec de la potasse solide. On décante, sèche la solution étherée sur  $Na_2SO_4$ , chasse l'éther et distille: Rdt = 58%.  $E_{b_{0,03}} = 126^\circ$ .

*Benzyl-1 méthyl-4 pyrazoline-2 (10)*. On suit le mode opératoire de Duffin et Kendall:<sup>65</sup> on verse 3,4 ml de méthacroléine et 5 g de benzylhydrazine dans 4 ml de soude à 3% en refroidissant. On chauffe le mélange réactionnel 3 h à reflux, puis on extrait à l'éther. Après avoir chassé l'éther le produit est distillé sous azote: Rdt = 43%.  $E_{b_{13}} = 133^\circ$ .

*Benzyl-1 isopropyl-3 diméthyl-4,4 pyrazoline-2 (11)*. Préparée avec le mode opératoire de Kost et Golubeva<sup>66</sup> par action du benzaldéhyde sur la formyl-1 diméthyl-4,4 isopropyl-5 pyrazoline-2: Rdt = 49%. Eb<sub>20</sub> = 165°; Litt.: Eb<sub>18</sub> = 151 à 152°.<sup>66</sup>

Kost et Golubeva<sup>66</sup> pensaient avoir obtenu la benzyl-1 diméthyl-4,4 isopropyl-5 pyrazoline-2, mais le spectre RMN montre qu'il y a eu isomérisation au cours de la réaction.

Nous avons déjà observé une telle transposition en 3 du groupement isopropyle en position 5 au cours de l'hydrolyse de la formyl-1 diméthyl-4,4 isopropyl-5 pyrazoline-2.<sup>78</sup>

*Benzyl-1 triméthyl-3,5,5 pyrazoline-2 (12)*. Cette pyrazoline a été obtenue avec le même mode opératoire que la précédente: Rdt = 35%. Eb<sub>20</sub> = 158 à 160°, Litt.: Eb<sub>10</sub> = 142 à 145°.<sup>66</sup>

*Iodobenzylate de la tétraméthyl-1,3,5,5 pyrazoline-2 (14)*. On ajoute la tétraméthyl-1,3,5,5 pyrazoline-2<sup>74</sup> en solution benzénique à un excès d'iodure de benzyle dans le benzène. On chauffe 1 h à reflux; par refroidissement le sel quaternaire précipite: F = 190 à 192° (alcool).

*Iodobenzylate de la benzyl-1 isopropyl-3 diméthyl-4,4 pyrazoline-2 (15)*. A partir de la pyrazoline-2 (11) et avec le mode opératoire du produit précédent: F = 208 à 210° (alcool).

### Pyrazolines-3

Les pyrazolines-3 (16) et (17) ont été obtenues par réduction au moyen de l'hydrure d'aluminium et de lithium des iodures de pyrazolium correspondants.<sup>67</sup>

### Pyrazolidines

La synthèse de l'hexaméthyl-1,2,3,3,5,5 pyrazolidine (19) a déjà été décrite.<sup>68</sup> Celle des pyrazolidines 23, 25, 34 à 37 sera publiée ultérieurement.<sup>67,69</sup>

*Diméthyl-1,2 phényl-4 pyrazolidine (20)*. Elle a été obtenue par réduction de la pyrazoline-3 correspondante<sup>67</sup> selon la méthode de Marshall et Johnson:<sup>70</sup> 0,8 g de pyrazoline-3 et 0,4 g de borohydrure de sodium sont mis dans 50 ml de tétrahydrofurane. On ajoute goutte à goutte et avec une bonne agitation 4 ml d'acide acétique, puis on porte à reflux pendant 7 h. Après avoir évaporé le THF, le résidu est traité par une solution aqueuse de soude jusqu'à neutralisation. On extrait la pyrazoline à l'éther; après avoir chassé le solvant, on purifie le résidu par chromatographie sur colonne (support: silice; éluant: 50% éther-50% éther de pétrole).

*Diméthyl-1,2 diphenyl-3,5 pyrazolidines 'cis' et 'trans' (26) et (24)*. On les obtient par réduction de l'iodure de pyrazolium correspondant<sup>75</sup> par le sodium dans l'alcool, selon la méthode de Knorr:<sup>71</sup> on dissout à chaud 3 g d'iodure de pyrazolium (12 mmole) dans 50 ml d'alcool anhydre; on introduit peu à peu un excès de sodium (4 g) dans le milieu réactionnel. L'alcool est ensuite chassé sous vide et le résidu repris par le chloroforme. Après avoir évaporé le chloroforme, les deux pyrazolidines (Rdt = 60%) sont séparées par chromatographie sur colonne (support: silice; éluant: éther de pétrole 60%-éther 40%): la pyrazolidine 'trans' 24 migre plus vite que la 'cis' 26.

*Dibenzyl-1,2 diméthyl-3,5 pyrazolidines 'cis' et 'trans' (38) et (39)\**. On porte à reflux pendant 3 h dans 50 ml d'éthanol, 2 g de dibenzyl-1,2 hydrazine,<sup>76</sup> 2 ml d'acide chlorhydrique d = 1,19 et 1,5 g d'éthylidèneacétone. Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous vide, puis additionné de 50 ml de méthanol. On ajoute peu à peu 1 g de borohydrure de sodium, puis on porte à reflux pendant 2 h. On chasse le solvant, neutralise le résidu par une solution aqueuse de soude, extrait à l'éther, chasse l'éther et distille: Rdt = 60%. Eb<sub>1</sub> = 130 à 140°. Une étude en CPV analytique révèle l'existence de deux isomères: le 'trans' 39 (t' = 5,2 mn, 25%) et le 'cis' (t' = 6,8 mn, 75%).

Cette étude a été effectuée avec un appareil Aerograph HY.FI modèle 600 D: colonne SE.30 de 5 pieds de longueur et 1/8 de pouce de diamètre. Température de la colonne = 130°, débit d'azote = 23,6 ml/mn; débit d'hydrogène = 25 ml/mn.

### Pyrazolidones

Mode général de préparation: on ajoute une quantité équimoléculaire de benzylhydrazine<sup>77</sup> sur l'acide (ou l'ester)  $\alpha$ -éthylénique à froid. Ensuite on porte progressivement le mélange réactionnel à une température de 140 à 160°. Celle-ci est maintenue 2 h, puis on distille la (ou les) pyrazolidones. Les pourcentages ont été déterminés sur le spectre RMN du produit brut, par intégration.

*Benzyl-1 pyrazolidone-3 (40) et benzyl-1 pyrazolidone-5 (41)*. A partir d'acrylate d'éthyle et de

\* Ces produits ont été préparés par M. Jean-Louis Aubagnac dans notre Laboratoire.

benzylhydrazine: Rdt = 75%;  $E_{b_{0,5}} = 165^\circ$ . Composition: 67% de pyrazolidone-3 (40) et 33% de pyrazolidone-5 (41) les deux produits ont été séparés par chromatographie sur colonne (support: silice; éluant: éther). Comme cela sera aussi le cas pour les autres pyrazolidones, l'isomère one-3 migre plus vite que l'isomère one-5.

La benzyl-1 pyrazolidone-3 (40) a été décrite par Dorn et Otto.<sup>72</sup>

*Benzyl-1 méthyl-4 pyrazolidone-3 (42) et benzyl-1 méthyl-4 pyrazolidone-5 (43)*. A partir de méthacrylate de méthyle et de benzylhydrazine: Rdt = 60%;  $E_{b_1} = 160$  à  $162^\circ$ . Composition: 44% de pyrazolidone-3 (42) et 56% de pyrazolidone-5 (43); même séparation que pour le couple précédent.

La benzyl-1 méthyl-4 pyrazolidone-3 a été décrite par Dorn et Otto.<sup>72</sup>

*Benzyl-1 méthyl-5 pyrazolidone-3 (44) et benzyl-1 méthyl-3 pyrazolidone-5 (45)*. A partir d'acide crotonique et de benzylhydrazine: Rdt = 80% (40% de pyrazolidone-3 (44) et 60% de pyrazolidone-5 (45)). Les deux isomères ont été séparés par chromatographie sur colonne (support: silice; éluant: éther de pétrole 20%-éther 80%).

*Benzyl-1 diméthyl-3,3 pyrazolidone-5*. A partir d'acide  $\beta$ -diméthylacrylique et de benzylhydrazine: Rdt = 75%;  $E_{b_{0,2}} = 145^\circ$ .

On obtient les benzyl-1 méthyl-2 pyrazolidones-5 par action de l'iode de méthyle en tube scellé à  $100^\circ$  pendant 10 h sur les pyrazolidones-5 correspondantes non substituées sur  $N_2$ . Ainsi ont été préparées les pyrazolidones 46 et 47.

*Benzyl-1 triméthyl-2,3,3 pyrazolidone-5 (46)*. Rdt = 90%;  $E_{b_{0,2}} = 140^\circ$ .

*Benzyl-1 diméthyl-2,3 pyrazolidone-5 (47)*. Rdt = 60%. Cette pyrazolidone a été purifiée par chromatographie sur colonne (support: silice; éluant: acétone 25%-éther 75%).

En utilisant la dibenzyl-1,2 hydrazine<sup>76</sup> à la place de la benzylhydrazine, et avec le mode opératoire général on obtient les deux pyrazolidones suivantes:

*Dibenzyl-1,2 pyrazolidone-5 (48)*. A partir de l'acide acrylique: Rdt = 70%;  $E_{b_1} = 185^\circ$ .

*Dibenzyl-1,2 méthyl-3 pyrazolidone-5 (49)*. A partir de l'acide crotonique: Rdt = 80%;  $E_{b_1} = 185$  à  $190^\circ$ . On la purifie par chromatographie sur colonne (support: silice; éluant: éther de pétrole 25%-éther 75%).

La composition centésimale de tous les produits décrits dans la présente publication est conforme aux structures proposées.

*Remerciements*—Nous remercions vivement Monsieur le Professeur J. M. Lehn de nous avoir communiqué avant leur publication, ses résultats concernant les pyrazolidines 18 et 19, ainsi que Monsieur le Professeur A. Mannschreck de nous avoir permis de citer ses résultats avant leur publication. Nos remerciements s'adressent aussi à Monsieur E. Arnal, Ingénieur au CNRS, qui a enregistré pour nous les spectres RMN à température variable.

#### REFERENCES

1. K. Mislow et M. Raban, dans N. L. Allinger et E. L. Eliel, *Topics in Stereochemistry*, Inter. Publ. 1967, p. 1.
2. M. van Gorkom et G. E. Hall, *Quart. Rev.* **22**, 14 (1968).
3. H. Kessler, *Tetrahedron* **24**, 1857 (1968).
4. R. K. Hill et T. H. Chan, *Tetrahedron* **21**, 2015 (1965).
5. R. E. Lyle et J. J. Thomas, *Tetrahedron Letters* 897 (1969).
6. T. H. Siddall, *J. Phys. Chem.* **70**, 2249 (1966).
7. R. W. Horobin, J. McKenna et J. M. McKenna, *Tetrahedron Suppl.* **7**, 35 (1966).
8. Y. L. Chow et C. J. Colon, *Can. J. Chem.* **45**, 2559 (1967).
9. J. B. Jones et J. M. Young, *Can. J. Chem.* **44**, 1059 (1966).
10. M. Raban, *Tetrahedron Letters* 3105 (1966).
11. W. N. Speckamp, U. K. Pandit et H. O. Huisman, *Tetrahedron Letters* 3279 (1964).
12. W. N. Speckamp, U. K. Pandit, P. K. Korver, P. J. van der Haak et H. O. Huisman, *Tetrahedron* **22**, 2413 (1966).
13. F. A. L. Anet, R. D. Trepka et D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 357 (1967).
14. M. Raban, *Chem. Commun.* 1017 (1967).
15. K. Murayama et T. Yoshioka, *Tetrahedron Letters* 1363 (1968).

16. M. Raban, G. W. J. Kenney, J. M. Moldowan et F. B. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 2985 (1968).
17. D. L. Griffith et J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 4089 (1965).
18. R. E. Banks, M. G. Barlow, R. N. Haszeldine et M. K. McCreath, *J. Chem. Soc.* 7203 (1965).
19. J. M. Lehn et J. Wagner, *Chem. Commun.* 148 (1968).
20. D. Felix et A. Eschenmoser, *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* **77**, 224 (1968).
21. J. S. Brois, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 506 et 508 (1968).
22. R. S. Atkinson, *Chem. Commun.* 676 (1968).
23. J. S. Brois, *Tetrahedron Letters* 5997 (1968).
24. A. Mannschreck, R. Radeaglia, E. Gründemann et R. Ohme, *Chem. Ber.* **100**, 1778 (1967).
25. D. L. Griffith et B. L. Olson, *Chem. Commun.* 1682 (1968); F. G. Ridell, J. M. Lehn et J. Wagner, *Chem. Commun.* 1403 (1968).
26. B. Junge et H. A. Staab, *Tetrahedron Letters* 709 (1967).
27. E. L. Allred, C. L. Anderson, R. L. Miller et A. L. Johnson, *Tetrahedron Letters* 525 (1967).
28. J. E. Anderson et J. M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 81 (1967).
29. J. W. Wagner, W. Wojnarowski, J. E. Anderson et J. M. Lehn, *Tetrahedron* **25**, 657 (1969).
30. H. A. Bent, *Chem. Rev.* **61**, 275 (1961).
31. A. Veillard, J. M. Lehn et B. Munsch, *Theoret. Chim. Acta* **9**, 275 (1968).
32. A. T. Bottini et J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 5203 (1958).
33. A. Loewenstein, J. F. Neumer et J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 3599 (1960).
34. R. L. Van Etten et J. J. Dulhun, *J. Org. Chem.* **33**, 3904 (1968).
35. H. Saitô, K. Nukada, T. Kobayashi et K. Morita, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 6605 (1967).
36. W. F. Reynolds et T. Schaeffer, *Can. J. Chem.* **42**, 2119 (1964).
37. M. Saunders et F. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 1882 (1963).
38. G. Bernath, J. Kobok, K. Koczka, L. Radics et M. Kajtar, *Tetrahedron Letters* 225 (1968).
39. P. Bouchet, J. Elguero et R. Jacquier, *Bull. Soc. Chim. France* 4716 (1967).
40. Thèse R. Gil, Montpellier, Juillet 1967.
41. J. Elguero, A. Fruchier et R. Gil, *Bull. Soc. Chim. France* 4403 (1968).
42. J. W. Emsley, J. Feeney et L. M. Sutcliffe *High Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, Pergamon Press, Oxford, 1965, p. 595.
43. G. M. Whitesides, J. J. Grocki, D. Holtz, H. Steinberg et J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 1058 (1965).
44. J. Elguero et R. Jacquier, *Tetrahedron Letters* 1175 (1965).
45. P. Bouchet, J. Elguero et R. Jacquier, *Tetrahedron Letters* 6409 (1966).
46. J. L. Aubagnac, P. Bouchet, J. Elguero, R. Jacquier et C. Marzin, *J. Chim. Phys.* **64**, 1649 (1967).
47. J. L. Sudmeier et G. Occupaci, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 154 (1968).
48. F. Kaplan et J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 4666 (1961).
49. J. L. Aubagnac, J. Elguero et R. Jacquier, *Bull. Soc. Chim. France* Résultats non publiés.
50. J. Elguero, C. Marzin et D. Tizané, *Tetrahedron Letters* 513 (1969).
51. J. Parello et F. Picot, *Tetrahedron Letters* 5083 (1968).
52. J. L. Sudmeier, *J. Phys. Chem.* **72**, 2344 (1968).
53. P. Bouchet, Thèse Montpellier, Juillet 1967.
54. P. L. Southwick, J. A. Fitzgerald et G. E. Millikan, *Tetrahedron Letters* 1247 (1965).
55. A. H. Lewin, J. Lipowitz et T. Cohen, *Tetrahedron Letters* 1241 (1965).
56. R. Grashey, R. Huisgen, K. K. Sun et R. M. Moriarty, *J. Org. Chem.* **30**, 74 (1965).
57. E. Fahr, A. Mannschreck et G. Rissmann, à paraître.
58. M. L. Roumestant, P. Viallefont, J. Elguero et R. Jacquier, *Tetrahedron Letters* 495 (1969).
59. R. C. Cookson, T. A. Crabb, J. J. Frankel et J. Hudec, *Tetrahedron Suppl.* **7**, 355 (1966).
60. J. L. Aubagnac, J. Elguero et R. Jacquier, *Bull. Soc. Chim. France* 3516 (1967).
61. J. Elguero, R. Jacquier et D. Tizané, *Bull. Soc. Chim. France* 3866 (1968).
62. K. Von Auwers et P. Heimke, *Ann. Chem.* **458**, 175 (1927).
63. W. Wilson et Z. Y. Kyi, *J. Chem. Soc.* 1321 (1952).
64. A. N. Kost, *J. Gen. Chem. USSR (Eng. Trans.)* **27**, 1793 (1957).
65. G. F. Duffin et J. D. Kendall, *J. Chem. Soc.* 408 (1954).
66. A. N. Kost et G. A. Golubeva, *J. Gen. Chem. USSR (Eng. Trans.)* **30**, 516 (1960).
67. J. Elguero, R. Jacquier et D. Tizané, *Bull. Soc. Chim. France* à paraître.
68. J. L. Aubagnac, J. Elguero et R. Jacquier, *Bull. Soc. Chim. France* à paraître (1969).

69. J. Elguero, R. Jacquier et D. Tizané, *Tetrahedron* à paraître (1969).
70. J. A. Marshall et W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **28**, 421 (1963).
71. L. Knorr et H. Laubmann, *Ber. Deut. Chem. Ges.* **21**, 1207 (1888).
72. H. Dorn et A. Otto, *Tetrahedron* **24**, 6809 (1968).
73. H. Dorn et A. Otto, *Angew. Chem. (Intern. Ed. Engl.)* **77**, 214 (1968).
74. J. Elguero et R. Jacquier, *Compt. Rend.* **256**, 720 (1963).
75. J. Elguero, R. Jacquier et D. Tizané, *Bull. Soc. Chim. France* à paraître (1969).
76. Thèse M. J. Kornet, Chicago, Septembre 1962.
77. A. N. Kost, R. S. Sagitullin et S. Yü-Shan, *J. Gen. Chem. USSR (Eng. Trans.)* **30**, 3251 (1960).
78. J. Elguero, R. Jacquier et C. Marzin, *Compt. Rend.* **261**, 1343 (1965).